

## PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION  
(PCT Rule 61.2)

Date of mailing (day/month/year)
20 June 2000 (20.06.00)

To:

Assistant Commissioner for Patents  
 United States Patent and Trademark  
 Office  
 Box PCT  
 Washington, D.C.20231  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

International application No.	Applicant's or agent's file reference
PCT/AT99/00265	R 36084
International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
04 November 1999 (04.11.99)	04 November 1998 (04.11.98)

Applicant
BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

24 May 2000 (24.05.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

\_\_\_\_\_

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  R. Forax
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PATENT COOPERATION TREATY

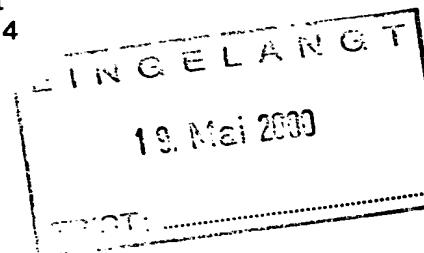
PCT

## NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:  
 SONN, Helmut  
 Riemergasse 14  
 A-1010 Wien  
 AUTRICHE



Date of mailing (day/month/year) 11 May 2000 (11.05.00)	
Applicant's or agent's file reference R 36084	
International application No. PCT/AT99/00265	International filing date (day/month/year) 04 November 1999 (04.11.99)
Priority date (day/month/year) 04 November 1998 (04.11.98)	
Applicant BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas	

## IMPORTANT NOTICE

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
 AU,CN,JP,KP,KR,MA,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:  
 ✓ AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,GE,  
 ✓ GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,KE,KG,KZ,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,  
 ✓ PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW  
 The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on  
 11 May 2000 (11.05.00) under No. WO 00/25823

## REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

## REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## PATENT COOPERATION TREATY

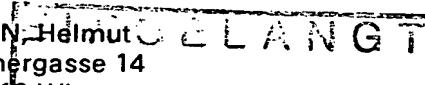
PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SONN, Helmut   
Riemergasse 14  
A-1010 Wien  
AUTRICHE 27. Dez. 1999

PPRIST

Date of mailing (day/month/year) 17 December 1999 (17.12.99)	IMPORTANT NOTIFICATION		
Applicant's or agent's file reference R 36084			
International application No. PCT/AT99/00265	International filing date (day/month/year) 04 November 1999 (04.11.99)		
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 04 November 1998 (04.11.98)		
Applicant BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas			

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
04 Nove 1998 (04.11.98)	A 1828/98	AT	14 Dece 1999 (14.12.99)

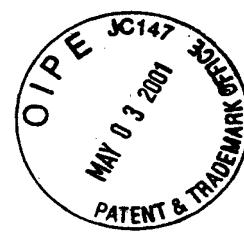
The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

F. Zotomayor

Telephone No. (41-22) 338.83.38



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SONN, Helmut  
Riemergasse 14  
A-1010 Wien  
AUTRICHEEINGELANGT  
05. Juli 2000  
FRIST: .....

Date of mailing (day/month/year) 20 June 2000 (20.06.00)
---

Applicant's or agent's file reference R 36084	IMPORTANT INFORMATION	
International application No. PCT/AT99/00265	International filing date (day/month/year) 04 November 1999 (04.11.99)	Priority date (day/month/year) 04 November 1998 (04.11.98)
Applicant BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW  
 EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE  
 National : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DE, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM  
 QA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG  
 National : AE, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BY, CH, CR, CU, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, L, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, T, T, UA, UG, UZ, VN, YU, Z, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer:  R. Forax  Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# PCT

## ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

PCT/AT 99/00265

### Internationales Aktenzeichen

- 4. Nov. 1999

### Internationales Anmeldeatum

HRNCIR  
Eintritts- u. Abgangsstelle  
A-1014 Wien, Kollmarkt 8-10 Fachoberinspektor  
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) R 36084

### Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Mucoadhesive Polymers, deren Verwendung sowie deren Herstellungsverfahren

### Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas

Christophgasse 6/11  
A-1050 Wien (AT)

Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

AT

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

AT

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

alle Bestimmungsstaaten

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

### Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

nur Anmelder

Anmelder und Erfinder

nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

alle Bestimmungsstaaten

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

### Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

Anwalt

gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Telefonnr.: +43 1 512 84 05

SONN Helmut, WEINZINGER Arnulf, PAWLOY Peter,  
ALGE Daniel

Telefaxnr.: +43 1 512 98 05

Riemergasse 14  
A-1010 Wien (AT)

Fernschreibnr.:

Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN**

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

**Regionales Patent**

AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist

EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist

EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist

OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben) .....

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

<input checked="" type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate	<input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia
<input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien	<input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho
<input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien	<input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen
<input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich	<input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg
<input checked="" type="checkbox"/> AU Australien	<input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland
<input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan	<input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau
<input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina	<input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar
<input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados	<input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien
<input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien	<input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei
<input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien	<input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi
<input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus	<input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko
<input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada	<input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen
<input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein	<input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland
<input checked="" type="checkbox"/> CN China	<input checked="" type="checkbox"/> PL Polen
<input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba	<input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal
<input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik	<input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien
<input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland	<input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation
<input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark	<input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan
<input checked="" type="checkbox"/> EE Estland	<input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden
<input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien	<input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur
<input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland	<input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien
<input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich	<input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei
<input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada	<input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone
<input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien	<input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan
<input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana	<input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan
<input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia	<input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei
<input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien	<input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago
<input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn	<input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine
<input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien	<input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda
<input checked="" type="checkbox"/> IL Israel	<input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika
<input checked="" type="checkbox"/> IN Indien	<input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan
<input checked="" type="checkbox"/> IS Island	<input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam
<input checked="" type="checkbox"/> JP Japan	<input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien
<input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia	<input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika
<input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan	<input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe
<input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea	Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:
<input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea	<input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica <input checked="" type="checkbox"/> TZ Tansania
<input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan	<input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica <input checked="" type="checkbox"/> MA Marokko
<input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia	
<input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka	

**Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen:** Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Feld Nr. VI PRIORITYANSPRUCH		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmelde datum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 4. November 1998 (04.11.98)	A 1828/98	AT		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) (1) bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

\* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

#### Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zwei buchstaben-Code kann benutzt werden):	Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):		
ISA /	Datum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen	Staat (oder regionales Amt)

#### Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:	Dieser internationale Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:		
Antrag : 3	1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung		
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 13	2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht		
Ansprüche : 4	3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):		
Zusammenfassung : 1	4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift		
Zeichnungen : 7	5. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:		
Sequenzprotokollteil der Beschreibung : _____	6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:		
Blattzahl insgesamt : 28	7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material		
	8. <input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form		
	9. <input checked="" type="checkbox"/> Sonstige (einzelnen aufführen): Postempfangschein		

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	Fig. 1	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:	Deutsch
--	--------	--	---------

#### Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Andreas BERNKOP-SCHNÜRCH

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen eingegangen: <input type="checkbox"/>
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	3. nicht eingegangen: <input type="checkbox"/>
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind):	ISA /
	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:
--

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS**

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFRAGTE BEHÖRDE

An:

SONN, PALOY, WEINZINGER, PALOY

und ALGE  
Riemergasse 14  
A-1010 Wien  
AUTRICHE

**E I N G E L A N G T**

30. Nov. 2000

FRIST: .....

**PCT**

**MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS**  
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum (Tag/Monat/Jahr)	28.11.2000
----------------------------------	------------

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
R 36084

**WICHTIGE MITTEILUNG**

Internationales Aktenzeichen PCT/AT99/00265	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 04/11/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 04/11/1998
--	--	--

Anmelder  
BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

**4. ERINNERUNG**

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/I/B/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Christensen, J
---	---

Tel. +49 89 2399-8052
-----------------------



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>R 36084</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/AT99/00265</b>	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) <b>04/11/1999</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>04/11/1998</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>A61K47/34</b>		
Anmelder <b>BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas</b>		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderliche Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		

Datum der Einreichung des Antrags <b>24/05/2000</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts <b>28.11.2000</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde: Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter <b>Engl, B</b> Tel. Nr. +49 89 2399 8283



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/AT99/00265

## I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

### Beschreibung, Seiten:

1-13 ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-27 ursprüngliche Fassung

### Zeichnungen, Blätter:

1/7-7/7 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen Behörde in der Sprache: , zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, dass das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, dass die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/AT99/00265

Beschreibung, Seiten:  
 Ansprüche, Nr.:  
 Zeichnungen, Blatt:

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-27
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-27
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-27
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Zu Punkt V:**

Auf folgende im Internationalen Recherchenbericht aufgeführte Druckschriften wird Bezug genommen:

D1: EP-A-0556110

D2: EP-A-0635276

Desweiteren wurde der Artikel von Graham Hunt et al., "Mucoadhesive polymers in drug delivery systems" in "Drug delivery systems: Fundamentals and Techniques" Weinheim, New York, VCH (1987): S 180-199 (im folgenden D3) berücksichtigt.

D1 beschreibt aus einem teilchenförmigen Polymer, welches aus Acrylaten, Cellulosederivaten oder vernetzten Polysiloxanen ausgewählt sein kann, und einem damit verbundenen biokompatiblen Polymeren, welches zur Verbesserung der Proteinaffinität Thiolgruppen enthalten kann (siehe Seite 3, Zeile 14), bestehende Trägermaterialien zur äußerlichen Anwendung für therapeutische und kosmetische Wirkstoffe. D2 beschreibt (unter anderem auch nicht-endständige) Thiolgruppen enthaltende bioadhäsive Oligomere. D3 beschreibt unter anderem die Kriterien für mucoadhäsive Polymere (Seite 185, 2. Absatz von unten).

Die vorliegend beanspruchten Mucoadhäsiva unterscheiden sich von den aus D1 bekannten Polymeren, weil diese keine endständigen Thiolgruppen enthaltenden Polymere beschreiben, und von D2, weil dieses Oligomere und keine Polymeren beschreibt. Neuheit (Artikel 33 (2) PCT) kann daher anerkannt werden.

Das Erfordernis des Aufbaus aus nicht mehr als 10 verschiedenen Monomeren sowie der Nichtendständigkeit der Thiolgruppe ist im Stand der Technik nicht nahegelegt. Eine erforderliche Tätigkeit (Artikel 33 (3) PCT) kann daher anerkannt werden.

Die gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33 (4) PCT) ist offensichtlich.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

REC'D 30 NOV 2000  
WIPO PCT

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT**

**(Artikel 36 und Regel 70 PCT)**

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  R 36084	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen  PCT/AT99/00265	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  04/11/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)  04/11/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK  A61K47/34		
Anmelder  BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas		

<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p>
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorität</li> <li>III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderliche Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</li> </ul>

Datum der Einreichung des Antrags  24/05/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  28.11.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Engl, B  Tel. Nr. +49 89 2399 8283



THIS PAGE BLANK (USPTO)

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-13 ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-27 ursprüngliche Fassung

**Zeichnungen, Blätter:**

1/7-7/7 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen Behörde in der Sprache: , zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, dass das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, dass die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/AT99/00265

Beschreibung, Seiten:  
 Ansprüche, Nr.:  
 Zeichnungen, Blatt:

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-27
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-27
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-27
	Nein: Ansprüche

### 2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Zu Punkt V:**

Auf folgende im Internationalen Recherchenbericht aufgeführte Druckschriften wird Bezug genommen:

D1: EP-A-0556110

D2: EP-A-0635276

Desweiteren wurde der Artikel von Graham Hunt et al., "Mucoadhesive polymers in drug delivery systems" in "Drug delivery systems: Fundamentals and Techniques" Weinheim, New York, VCH (1987): S 180-199 (im folgenden D3) berücksichtigt.

D1 beschreibt aus einem teilchenförmigen Polymer, welches aus Acrylaten, Cellulosederivaten oder vernetzten Polysiloxanen ausgewählt sein kann, und einem damit verbundenen biokompatiblen Polymeren, welches zur Verbesserung der Proteinaffinität Thiolgruppen enthalten kann (siehe Seite 3, Zeile 14), bestehende Trägermaterialien zur äußerlichen Anwendung für therapeutische und kosmetische Wirkstoffe. D2 beschreibt (unter anderem auch nicht-endständige) Thiolgruppen enthaltende bioadhäsive Oligomere. D3 beschreibt unter anderem die Kriterien für mucoadhäsive Polymere (Seite 185, 2. Absatz von unten).

Die vorliegend beanspruchten Mucoadhäsiva unterscheiden sich von den aus D1 bekannten Polymeren, weil diese keine endständigen Thiolgruppen enthaltenden Polymere beschreiben, und von D2, weil dieses Oligomere und keine Polymeren beschreibt. Neuheit (Artikel 33 (2) PCT) kann daher anerkannt werden.

Das Erfordernis des Aufbaus aus nicht mehr als 10 verschiedenen Monomeren sowie der Nichtendständigkeit der Thiolgruppe ist im Stand der Technik nicht nahegelegt. Eine erfinderische Tätigkeit (Artikel 33 (3) PCT) kann daher anerkannt werden.

Die gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33 (4) PCT) ist offensichtlich.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) —

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/25823</b>
<b>A61K 47/34</b>		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Mai 2000 (11.05.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT99/00265	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 4. November 1999 (04.11.99)	
(30) Prioritätsdaten: A 1828/98 4. November 1998 (04.11.98) AT	
(71)(72) Anmelder und Erfinder: BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas [AT/AT]; Christophgasse 6/11, A-1050 Wien (AT).	
(74) Anwälte: SONN, Helmut usw.; Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT).	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>

**(54) Title:** MUCO-ADHESIVE POLYMERS, USE THEREOF AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME**(54) Bezeichnung:** MUCOADHÄSIVE POLYMERE, DEREN VERWENDUNG SOWIE DEREN HERSTELLUNGSVERFAHREN**(57) Abstract**

The present invention relates to muco-adhesive polymers that include no more than 10 different monomers and at least one thiol group not located at an end. This invention also relates to drugs containing these polymers.

**(57) Zusammenfassung**

Beschrieben werden mucoadhäutive Polymere, die aus nicht mehr als 10 verschiedenen Monomeren aufgebaut sind und mindestens eine nicht endständige Thiol-Gruppe aufweisen, sowie Arzneimittel enthaltend diese Polymere.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Mucoadhäsive Polymere, deren Verwendung sowie deren Herstellungsverfahren

Die Erfindung betrifft mucoadhäsive Polymere, Arzneimittel umfassend derartige Polymere sowie Verwendungen von mucoadhäsiven Polymeren.

Seit der Einführung des Konzepts der Bioadhäsion in der pharmazeutischen Literatur wurden viele Versuche im universitären als auch im industriellen Bereich unternommen, um die bioadhäsiven Eigenschaften von verschiedenen Polymeren zu verbessern. Diese Versuche umfassten die Neutralisierung von ionogenen Polymeren (Tobyn et al., Eur.J.Pharm.Biopharm. 42 (1996) 56-61), die Fällung von Polymeren in organischen Lösungsmitteln und deren Lufttrocknung anstelle von Lyophilisierung (Bernkop-Schnürch et al., Int.J.Pharm. 165 (1998) 217-225), Entwicklung von Polymer-Lektin Konjugaten (Naisbett et al., Int.J.Pharm. 107 (1994) 223-230) sowie Konjugate aus Polymeren und bakteriellem Adhesin (Bernkop-Schnürch et al., J.Pharm.Sci. 3 (1995) 293-299).

Diese beschriebenen Systeme basieren alle auf der Bildung von nicht-kovalenten Bindungen, wie z.B. Wasserstoffbrücken oder ionische Wechselwirkungen, mit welchen nur eine schwache Bindung ermöglicht wird, die in vielen Fällen für eine zufriedenstellende Lokalisierung des Wirkstoff-Abgabe-Systems an einem bestimmten Zielort nicht ausreicht.

Jene Mucus-Schicht, die GI-Epithelien überzieht, besteht hauptsächlich aus Mucus-Glycoproteinen, die einen zentralen Bereich mit vielen O-verknüpften Oligosaccharidketten und zwei flankierende cysteinreiche Subdomänen auf jeder Seite aufweisen. Diese cysteinreichen Subdomänen enthalten über 10% Cys in deren Primärstruktur, welche bei der Verknüpfung von Mucinmonomeren zu Oligomeren über Disulfidbrücken eingebunden sind. Damit wird ein dreidimensionales Netzwerk der Mucusgelschicht aufgebaut.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht im Zur-Verfügung-Stellen von verbesserten mucoadhäsiven Polymeren, mit welchen eine zielgerichtete Einbringung von Wirkstoff in Mucus-Schichten ermöglicht wird, wobei eine stabile Präsenz am Zielort ermöglicht werden soll. Mit der Erfindung soll ein wirksames und effizientes Wirkstoff-Abgabe-System ermöglicht werden, mit welchem eine verbesserte und damit auch verlängerte Anhaftung von Arzneimittel an Schleimhäuten erzielt werden kann.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein mucoadhäsives Polymer gelöst, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es aus nicht mehr als 10 verschiedenen Monomeren aufgebaut ist und mindestens eine nicht endständige Thiol-Gruppe aufweist. Mit der gezielten Einführung von Thiol-Gruppen in Polymeren mit bekannter mucoadhäsiver Eigenschaft oder mit der Schaffung völlig neuer Thiol-hältiger Polymere wird die spezifische Struktur von Mucus-Schichten in spezifischer Weise ausgenutzt: Es war bekannt, dass die mucolytische Aktivität von Thiolen, wie beispielsweise N-Acetylcystein, auf Disulfidaustauschreaktionen zwischen Glycoproteinen im Mucus und dem mucolytischen Wirkstoff basiert. Aufgrund derartiger Austauschreaktionen werden sowohl intra- als auch intermolekulare Disulfidbrücken in der Glycoproteinstruktur des Mucus gespalten, wodurch die Mucus-Schicht aufgelöst wird. Basierend auf dieser Beobachtung, wonach ein mucolytisches Mittel kovalent an Glycoproteine im Mucus gebunden wird, wurde erfindungsgemäß die Hypothese aufgestellt, dass andere Thiol-hältige Verbindungen, insbesondere Polymere mit Thiol-Gruppen, ebenfalls kovalent an eine Mucus-Schicht gebunden werden könnten. Überraschenderweise hat sich herausgestellt, dass diese Hypothese nicht nur voll zutrifft sondern auch so spezifisch wirkt, dass damit ein effizientes Wirkstoff-Abgabe-System zur Verfügung gestellt werden kann. Insbesondere zeigt es sich, dass die erfindungsgemäßen Polymere im Gegensatz zu den mucolytischen Thiolen keine maßgebliche mucolytische Aktivität aufweisen.

Es zeigte sich, dass die erfindungsgemäßen Polymere in der Lage sind mit den cysteinreichen Subdomänen der Mucusglycoproteine reversible kovalente Bindungen einzugehen (vgl. Fig. 1), mit welchen eine stabile Lokalisierung der Polymere an bestimmten Schleimhäuten im Mucus ermöglicht wird.

Bevorzugterweise enthalten die erfindungsgemäßen Polymere mindestens 0,05 µmol, insbesondere mindestens 0,1 µmol kovalent gebundene Thiol-Gruppen pro g Polymer. Üblicherweise enthalten die erfindungsgemäßen Polymere 1-500 µmol Thiol-Gruppen pro g Polymer, insbesondere 10-100 µmol. Damit wird nicht nur eine effiziente Bindung an die Mucusglycoproteine ermöglicht sondern es werden die mucoadhäsiven Eigenschaften auch noch durch vorteilhafte Hydratationseffekte und interne Kohäsion verstärkt.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Polymere durch Thiolierung von Polymeren hergestellt für die eine mucoadhäsive Eigenschaft bereits bekannt ist. Dabei wird diese mucoadhäsive Eigenschaft entscheidend verstärkt und verbessert. Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Polymer daher aus thioliertem Polycarbophil (einem Copolymer aus Acrylsäure und Divinylglykol), thioliertem Chitosan, thiolierter Natrium-Carboxymethylzellulose, thioliertem Natrium-Alginat, thiolierter Natrium-Hydroxypropylzellulose, thiolierte Hyaluronsäure und thioliertem Pektin. Für die unthiolierten Basispolymere ist die mucoadhäsive Eigenschaft beispielsweise in Smart et al.

(J. Pharm. Pharmacol. 36 (1984) 295-299) beschrieben.

Selbstverständlich sind auch die thiolierten Derivate der oben genannten Polymere bevorzugt. Beispiele für derartige Derivate umfassen Derivate, die durch Autocrosslinking, Einführung von funktionellen Gruppen, Anbindung von Komplexbildnern (wie z.B. EDTA), Kopplung von Enzyminhibitoren, etc., erhalten werden, insbesondere bei Polymeren mit negativ geladenen Gruppen, z.B.  $\text{COO}^-$ -Gruppen.

Die Thiolierung kann erfindungsgemäß durch alle möglichen chemischen Reaktionen vorgenommen werden, mit welchen Thiol-Gruppen an Polymere, insbesondere an wasserlösliche Polymere, gebunden werden. Aus wirtschaftlichen Gründen bietet sich für die Thiolierung die Verwendung von Cystein-Gruppen an, da diese leicht und preisgünstig zu erhalten sind. Cystein-Gruppen können vorzugsweise über eine Amidbindung an das Polymer gebunden werden.

Andererseits kann das erfindungsgemäße Polymer auch dadurch hergestellt werden, dass im Zuge der Herstellung des Polymers mindestens ein Monomer mit Thiol-Gruppen (co-)polymerisiert wird, das im Polymer freie Thiol-Gruppen aufweist d.h. die Thiol-Gruppen nicht in der Polymerisierungsreaktion direkt umgesetzt wird. Ein derartiges Polymer, das mindestens ein Monomer enthält, das im Polymer freie Thiol-Gruppen aufweist, ist erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt.

Bevorzugte erfindungsgemäße Polymere zeichnen sich auch durch eine Bindungskapazität an Darm-Mucosa aus, die gemessen als Gesamt-Adhäsions-Arbeit (total work of adhesion; TWA) größer als 120  $\mu\text{J}$  ist, insbesondere größer als 150  $\mu\text{J}$  (bei pH-Wert 7).

Ein zur Messung dieser TWA geeignetes System wird in den Beispielen beschrieben.

Bevorzugterweise werden erfindungsgemäß Polymere eingesetzt, die eine im Vergleich zur TWA des nicht-thiolierten Polymers, erhöhte TWA aufweisen. Vorzugsweise beträgt die Erhöhung der TWA 50% oder mehr, insbesondere 100% oder mehr, gemessen am pH-Optimum der TWA des thiolierten Polymers.

Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel, welches ein erfindungsgemäßes Polymer und zumindest einen Wirkstoff, der über Schleimhäute aufgenommen wird, umfasst. Da mit den erfindungsgemäßen Polymeren gezielt Wirkstoffe an Mucus-Schichten appliziert werden können, ist das erfindungsgemäß Arzneimittel allen bisher bekannten Wirkstoff-Abgabe-Systemen an Mucus-Schichten überlegen, sowohl was seine Spezifität als auch was seine generelle Einsetzbarkeit anbelangt.

Bevorzugterweise wird der Wirkstoff nicht-kovalent an das Polymer gebunden, wodurch die Verabreichung des Wirkstoffes am Zielort durch Diffusion ermöglicht wird. Die Art und Weise wie der Wirkstoff und das Polymer miteinander gemischt oder verknüpft werden ist nicht kritisch, Colyophilisierung ist dabei unter anderem genauso anwendbar wie Lufttrocknen, Gelieren, etc. Auch die Art der Endkonfektionierung des Arzneimittels ist nicht kritisch, bevorzugterweise wird es aber als Tablette, Zäpfchen, Pellet, Augen-, Nasen-, Ohrentropfen oder -gele, als Darreichungsform zur Inhalation oder in Form von Mikro(Nano-)partikel zur Verfügung gestellt.

Als Wirkstoffe kommen bevorzugterweise Wirkstoffe in Betracht, von denen bekannt ist, dass sie eine Wirkung über die Mucus-Schicht zeigen, insbesondere jene Wirkstoffe, die eine vergleichsweise kurze Eliminationshalbwertszeit z.B. unter 3 Stunden im Blut aufweisen. Durch eine verbesserte bzw. verlängerte Anhaftung von Wirkstoffabgabesystemen basierend auf erfindungsgemäßen thiolierten Polymeren, die zudem eine kontrollierte Wirkstofffreigabe über mehrere Stunden ermöglichen, kann die Einnahmefrequenz für solche Wirkstoffe drastisch reduziert werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäß Arzneimittel Wirkstoffe, die von Thiol-Gruppen ver-

stärkt werden, vorzugsweise Thiol-abhängige Enzyme, insbesondere Papain und Subtilisin.

Gems einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung das erfindungsgemässe Polymer als Arzneimittel bzw. die Verwendung eines erfindungsgemsen Polymers zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere eines mucoadhäsiven Arzneimittels. Bevorzugterweise kann dieses Arzneimittel peroral verabreicht werden.

Die erfindungsgemässe Darreichungsform ermöglicht auch eine verzögerte Abgabe des Wirkstoffes, beispielsweise indem der Wirkstoff im Inneren einer Polymertablette zur Verfügung gestellt wird und die Verzögerung durch die Notwendigkeit des Durchtrittes des Wirkstoffes durch die Polymer-Hüllschicht eintritt. Hierbei spielt insbesondere das aufgrund der Thiol-Gruppen verbesserte Quellverhalten der erfindungsgemsen Polymere eine wichtige Rolle.

Erfindungsgems erfolgt die Verabreichung des Arzneimittels in einer effizienten Dosis an Patienten, wobei die Dosis sich nach der im Stand der Technik für den jeweiligen Wirkstoff beschriebenen Dosierung richten kann. Dabei sind aber zwei Aspekte zu berücksichtigen: einerseits ist die erfindungsgemässe Verabreichungsform um einiges gezielter und effizienter als die bekannte Verabreichung (auf demselben Verabreichungsweg), andererseits kann durch die erfindungsgemsen Polymere die Permeation von Wirkstoffen durch die Mucosa verstrkzt werden.

Demgems betrifft eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung die Verwendung des erfindungsgemsen Polymers zur Herstellung eines Mittels zur Verstärkung der Permeation von Wirkstoffen, insbesondere von hochmolekularen, hydrophilen Wirkstoffen, beispielsweise (Poly-)Peptid-Wirkstoffen, durch Mucosa, vorzugsweise durch die Darm-Mucosa.

Es zeigte sich, dass die erfindungsgemsen Polymere auch in der Lage sind bestimmte Ionen, insbesondere Zink-Ionen zu binden. Durch die Verabreichung des erfindungsgemsen Polymers werden dabei am Ort der Adhäsion Zink-Ionen vom Polymer gebunden, wodurch Enzyme, insbesondere Enzyme, die Zink-Ionen abhängig sind, inhibiert werden. Eine Inhibierung von Enzymen kann auch durch direkte Bindung der Enzyme an das erfindungsgemse Polymer erfolgen. Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch die Verwendung des erfindungsgemsen Polymers zur Herstellung eines

Mittels zur Inhibierung von Enzymen, insbesondere von Enzymen, die Zink-Ionen abhängig sind. Beispiele hierfür sind vor allem Zink-abhängige Enzyme im Verdauungstrakt, wie Carboxypeptidase A und B.

Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Polymere an nicht-mucosen Kontaktenschichten, worin ebenfalls die verbesserten Haftungseigenschaften an biologischem (proteinhaltigen) Material ausgenutzt wird. Dabei kommen insbesondere Anwendungen in der Viscochirurgie (intraokuläre chirurgische Eingriffe, Katarakt-Behandlung), intradermale Anwendungen (kosmetisch aber auch therapeutisch; z.B. Faltenglättung oder Gewebeaugmentierung) aber auch intraartikuläre, insbesondere synoviale, Anwendungen in Betracht.

Wie oben erwähnt ist die Herstellung der erfindungsgemäßen Polymere nicht kritisch, ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Polymere ist dadurch gekennzeichnet, dass Basispolymere, die aus nicht mehr als 10 verschiedenen Monomeren aufgebaut sind, wobei zumindest eines der nicht endständigen Monomere eine im Polymer freie endständige funktionelle Gruppe I aufweist, mit Thiol-hältigen Verbindungen, die zumindest eine weitere funktionelle Gruppe II aufweisen, umgesetzt werden, wobei die funktionellen Gruppen I und II bei dieser Umsetzung, gegebenenfalls unter Verwendung von Kopplungsreagenzien, eine kovalente Bindung miteinander eingehen.

Bevorzugterweise ist bei diesem Verfahren die funktionelle Gruppe I eine Carboxylgruppe und die funktionelle Gruppe II eine Aminogruppe, bevorzugterweise eine primäre Aminogruppe, wobei eine Amidbindung eingegangen wird. Bei der Umsetzung können vorzugsweise Kopplungsreagenzien, insbesondere Carbodiimide verwendet werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird als Thiol-hältige Verbindung eine Mercaptoverbindung mit primärer Aminogruppe eingesetzt, vorzugsweise Cystein oder ein Cysteinderivat.

Die Umsetzung erfolgt bevorzugterweise bei einem pH-Wert zwischen 4 und 8, insbesondere bei 5,5 bis 6,5.

Das erfindungsgemäß hergestellte Polymer kann dabei auf einen bestimmten pH-Wert eingestellt werden, vorzugsweise auf einen pH-Wert zwischen 5 und 9, insbesondere von 6,5 bis 8,5.

Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Verbesserung der Mucoadhäsion von Polymeren, welches sich dadurch auszeichnet, dass seitenständige Thiol-Strukturen in diese Polymere eingebracht werden, wodurch es zur Ausbildung von Disulfidbrücken zwischen dem Polymer und der Mucus-Schicht kommt.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele und der Zeichnungsfiguren näher erläutert:

Es zeigen: Fig. 1 das Prinzip der kovalenten Bindung der erfindungsgemäßen Polymere an die Mucus-Schicht;

Fig. 2 die Disintegration von thiolierten Polymeren im Vergleich mit den unmodifizierten Polymeren;

Fig. 3 die Freisetzungprofile von Rifampicin aus thiolierter und nicht-thiolierter CMC (Fig. 3A) und thioliertem und nicht-thioliertem PCP (Fig. 3B);

Fig. 4 die Permeationswirkung über Darm-Mucosa;

Fig. 5 die Vorrichtung zur Messung der mucoadhäsiven Eigenschaften;

Fig. 6 die Bindung von L-Cystein an thioliertem PCP.

Beispiel 1: Herstellung eines erfindungsgemäßen Polymers

10 g Polycarbophil (Noveon AA1; Firma BF Goodrich) werden portionsweise in 100 ml einer 4%igen (m/m) methanolischen NaOH Lösung unter ständigem Rühren suspendiert. Das dabei entstehende Natriumsalz des Polymers wird abfiltriert und mit Methanol so lange gewaschen bis das Filtrat einen neutralen pH-Wert aufweist. Im Anschluss daran wird das Polymer bei Raumtemperatur im Exsiccator getrocknet. Ein Gramm von neutralisiertem Polycarbophil wird in 250 ml demineralisiertem Wasser hydratisiert und die Carbonsäuregruppen des Polymers durch 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-Carbodiimid-Hydrochlorid, das in einer Endkonzentration von 50 mM zugesetzt wird, bei Raumtemperatur unter Rühren 45 Minuten lang voraktiviert. Um eine Oxidation des in der Folge zugesetzten L-Cysteins zu verhindern, wird der pH-Wert der Lösung mit 5 N HCl auf pH-Wert 4 eingestellt und mit N<sub>2</sub> 15 Minuten lang begast. Nach der Zugabe von 0,5 g L-Cystein wird der pH-Wert der Lösung gegebenenfalls auf pH-Wert 4-5 mit HCl bzw. NaOH nachjustiert und der Reaktionsansatz 3 Stunden bei Raumtemperatur unter N<sub>2</sub>-Begasung gerührt. Das entstandene Polycarbophil-Cystein-Konjugat wird gegen eine wässrige 1 mM HCl und 2 μM EDTA Lösung, zwei Mal gegen das gleiche Dialysemedium je-

doch zusätzlich 1% NaCl enthaltend und abschließend erschöpfend gegen 0,5 mM HCl bei 10°C unter Lichtausschluss dialysiert. Im Anschluss daran wird der pH-Wert des Konjugates mit 1 N NaOH auf pH-Wert 5 eingestellt. Das isolierte Konjugat wird bei -30°C gefriergetrocknet. Die Aufbewahrung erfolgt bei 4°C.

Es wurden verschiedene Polycarbophil-(PCP)Cystein-Konjugate hergestellt, welche die folgenden Thiol-Gruppenkonzentrationen (in  $\mu\text{mol/g}$  Polymer) aufwiesen: PCP-Cyst 1:4:  $142,2 \pm 38,0 \mu\text{mol/g}$  Polymer; PCP-Cyst 1:2:  $12,4 \pm 2,3$ ; PCP-Cyst 2:1:  $5,3 \pm 2,4$ ; PCP-Cyst 4:1:  $3,2 \pm 2,0$ ; PCP-Cyst 8:1:  $2,9 \pm 1,4$ ; PCP-Cyst 16:1:  $0,6 \pm 0,7$ ; PCP-Cyst 32:1:  $0,3 \pm 0,5$ ; Kontrolle: (PCP+Cyst ohne Reaktion):  $0,00 \pm 0,00$  (dadurch zeigte sich die Effizienz der Reinigung).

Speziell die PCP-Cyst Konjugate 1:2 und 1:4 zeigten eine signifikant ( $>100\%$ ) höhere Wasseraufnahmekapazität im Vergleich mit dem nicht-modifizierten Polymer.

In Mucinbindungsstudien (Bindung von porcinem Mucin an die Polymere) konnte gezeigt werden, dass Mucine effektiv an die getesteten Polymer-Cystein-Konjugate gebunden wurden (im Gegensatz zu den nicht-modifizierten Polymeren).

Die Bindungsstärken (TWA) der erfundungsgemäßen Polymere an Mucine der intestinalen Mucosa wurden im Wesentlichen gemäß Ch'ng et al. (J.Pharm.Sci. 74 (1985) 399-405) durchgeführt, wie in Bernkop-Schnürch et al. (Pharm.Res. 16 (6) (1999) 876-881) beschrieben.

Das hier beschriebene Polymer(Polycarbophil)-Cystein-Konjugat zeigt bei Adhäsionstests sowie bei ex-vivo Studien an exzidierter Schweinedünndarm-Mucosa in künstlichem Darmsaft, bestehend aus 50 mM Tris-HCl Puffer pH-Wert 6,8, der 0,9% NaCl enthält, ein deutlich höheres Anhaftungsvermögen als auf dieselbe Weise vorbehandeltes Polycarbophil, an das jedoch kein Cystein kovalent gebunden wurde.

Es konnte gezeigt werden, dass mit den erfundungsgemäßen Polymeren die Adhäsionswirkung gegenüber nicht-modifiziertem Polymer (PCP) zumindest um 100% gesteigert werden konnte. So konnte beispielsweise mit dem Polymer-Cystein-Konjugat 16:1 eine TWA von  $191 \pm 47 \mu\text{J}$  und mit dem 2:1 Konjugat von  $280 \pm 67 \mu\text{J}$  erzielt werden, wohingegen das unmodifizierte Polymer eine TWA von  $104 \pm 21 \mu\text{J}$  aufwies. Es zeigte sich, dass die Zunahme der TWA bei pH-Wert 6,8 ein Optimum aufwies, jedoch sogar bei pH-Wert 3 po-

sitive Effekte der thiolierten Verbindung gegenüber dem Ausgangspolymer auftreten.

Beispiel 2: Untersuchungen zur Disintegration der erfindungsgemäßen Polymere

Erfindungsgemäß hergestelltes Carboxymethylzellulose-Cystein-Konjugat (CMC-Cystein-Konjugat) und PCP-Cystein-Konjugat wurden lyophilisiert und in eine Matrix-Tablettenform gebracht. Ebenso wurden Tabletten mit den entsprechenden nicht-modifizierten Polymeren hergestellt. Die Stabilität der Polymer-tabletten (30 mg) in 5 ml 50 mM Tris-HCl gepufferter physiologischer Kochsalzlösung (TBS), pH-Wert 6,8 bei 37°C wurde mit einem Disintegrationstestapparat gemäß der europäischen Pharmacopöe mit einer Oszillationsfrequenz von 0,5 pro sec. analysiert.

Es zeigte sich, dass die Tabletten aus thiolierten Polymeren eine wesentlich höhere Stabilität als die unmodifizierten Polymere aufwiesen. Matrix-Tabletten, die PCP-Cystein-Konjugate enthalten, waren sogar für mehrere Tage im Test stabil. Die Ergebnisse sind in Fig. 2 dargestellt, wobei auf der y-Achse die Disintegrationszeit in Stunden angegeben ist.

Diese hohe Stabilität der Tabletten der erfindungsgemäßen Polymere kann durch die Ausbildung von Disulfidbrücken in den Polymeren erklärt werden, womit indirekt auch eine verbesserte Anhaftung des Matrixsystems ermöglicht wird, da die Ablösung der Arzneiform von der Schleimhaut durch ein Abreißen der Bindung innerhalb der Arzneiform stark reduziert werden kann. Diese verbesserte Stabilität hat auch wesentliche praktische Bedeutung und bietet verschiedene Vorteile im Vergleich zu bekannten Polymer-Carrier-Systemen, vor allem was die Reduktion von präsystemischen Metabolismen bei Polypeptid-Wirkstoffen im Darm anbelangt.

Beispiel 3: Freisetzungsuntersuchungen

Erfindungsgemäß hergestellte Konjugate (CMC-Cystein-Konjugat und PCP-Cystein-Konjugat) wurden in demineralisiertem Wasser hydratisiert und in Aceton bzw. 1N NaOH gegeben, wodurch die Viskosität stark erhöht wurde. Nach Waschung mit Aceton bzw. Methanol wurde luftgetrocknet und pulverisiert.

Es wurden Tabletten gefertigt, die aus 1 mg Rifampicin als Modellwirkstoff und 29 mg des CMC-Cystein-Konjugats bzw. des PCP-Cystein-Konjugats sowie den korrespondierenden nicht-modifizierten Polymeren bestehen. Anschließend wurde die in vi-

tro-Freisetzungsrates dieses Wirkstoff-Abgabe-Systems analysiert, indem die Tabletten in 25 ml Behälter, enthaltend 10 ml Freisetzungsmittel (50 mM TBS pH-Wert 6,8), gegeben wurden. Die Behälter wurden verschlossen und auf einem oszillierenden Wasserbad bei  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  inkubiert. 600  $\mu\text{l}$  Aliquote wurden in einstündigen Intervallen entnommen und durch gleiche Volumina an Freisetzungsmittel ersetzt. Freigesetztes Rifampicin wurde photometrisch bei 470 nm mittels Eichgerade quantifiziert.

Die Ergebnisse sind in Fig. 3A (für CMC) und Fig. 3B (für PCP) wiedergegeben, wobei auf der x-Achse die Zeit in Stunden und auf der y-Achse die Prozent freigesetztes Rifampicin aufgetragen wurden.

Es zeigte sich, dass mit den erfindungsgemäßen Systemen eine wesentlich effizientere Freisetzung erfolgt, die vor allem in Anbetracht der Disintegrationsergebnisse das große Potential der erfindungsgemäßen Polymere demonstriert. Eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung für eine verlängerte Zeitdauer wird dabei in effizienter Weise erreicht.

Beispiel 4: Wirkung der erfindungsgemäßen Polymere als Permeationsverstärker

2 mg Fluoresceinisothiocyanat (FITC) wurden in 1 ml DMSO aufgelöst und in aliquoten Volumina von 25  $\mu\text{l}$  40 mg Bacitracin (gelöst in 20 ml 0,1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) zugegeben. Um die Kopplungsreaktion nach 8 Stunden bei  $4^\circ\text{C}$  zu stoppen wurde Ammoniumchlorid in einer Endkonzentration von 50 mM zugegeben. Das entstandene FITC-Konjugat wurde durch Gelfiltration über Sephadex G15 isoliert und lyophilisiert.

Permeationsuntersuchungen mit diesem modifizierten Peptid wurden bei  $37^\circ\text{C}$  unter Verwendung von Ussing-Kammern mit Dünn darmstücken von Meerschweinchen durchgeführt. Die Donor- und die Akzeptorkammer wurde jeweils mit 1 ml einer Lösung enthaltend 250 mM Natriumchlorid, 2,6 mM Magnesiumsulfat, 10,0 mM Calciumchlorid, 40,0 mM Glucose und 50 mM Natriumhydrogencarbonat (pH-Wert 7,2) gefüllt. Das Bacitracin-FITC-Konjugat wurde der Donorkammer in einer Endkonzentration von 0,1% (m/v) zugegeben. Aliquote Volumina von 200  $\mu\text{l}$  wurden aus der Akzeptorkammer zu bestimmten Zeitpunkten entnommen und durch dasselbe Medium ersetzt. Der Einfluss von PCP und thioliertem PCP (PCP-Cyst), welches erfindungsgemäß hergestellt worden ist, auf das Permeationsverhalten des modifizierten Peptides wurde durch Zugabe von

0,5% (m/v) PCP und 0,5% (m/v) PCP-Cyst untersucht. Die Menge an permeiertem Bacitracin-FITC-Konjugat wurde mit einem Fluorimeter bestimmt. Ebenso wurden die Änderungen in transepitelialen elektrischen Widerstand überwacht.

Es konnte gezeigt werden, dass Bacitracin mit einem Molekulargewicht von 1422 Da die Darm-Mucosa zu einem bestimmten Grad permeieren kann. Dabei konnte eine Degradation durch Verdauungsenzyme aufgrund seiner enzymhemmenden Wirkung ausgeschlossen werden. Die Zugabe von 0,5% PCP führte zu einem 1,2fachen Anstieg des Transports des Modellpeptids durch die Membran, wohingegen die Verwendung der erfindungsgemäß hergestellten Polymere eine signifikant erhöhte Steigerung (etwa das 1,5fache) in der Permeation ermöglichten. Als Gegenversuch konnte gezeigt werden, dass Cystein per se keinen Einfluss auf die Permeation hatte, wodurch der signifikante Effekt der erfindungsgemäßen Polymere belegt wird.

Die Ergebnisse dieses Experiments sind in Fig. 4 dargestellt, wobei auf der x-Achse die Zeit in Minuten und auf der y-Achse die Permeation in Prozent der gesamten Dosis angegeben werden (o: PCP :■PCP-Cyst ♦ Kontrolle).

#### Beispiel 5: In vitro-Mucuadhäsionsuntersuchungen

PCP (Molgewicht größer 700 kDa) wurde mit NaOH neutralisiert. Die Carbonsäuregruppen von hydriertem, neutralisiertem PCP und hydriertem CMC (Molgewicht rund 1000 kDa) wurden für 45 Minuten durch Zugabe von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-Carbodiimid-Hydrochlorid (EDAC; Sigma) in einer Endkonzentration von 50 mM aktiviert. L-Cysteinhydrochlorid wurde zugegeben und der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde auf 4-5 eingestellt. Das molare Verhältnis von EDAC zu L-Cystein war 50:3,2 und 50:1 für die Kopplungsreaktionen mit PCP bzw. CMC. Der pH-Wert der Kopplungsreaktion mit CMC wurde durch Zugabe von 1 N HCl konstant gehalten. Die Reaktionsmischungen wurden für 3 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Die erhaltenen Polymer-Cystein-Konjugate wurden durch Dialyse bei 10°C im Dunkeln gegen 1 mM HCl isoliert. Anschließend wurde der pH-Wert dieser Polymere mit 1 N NaOH auf pH 3, pH 5 bzw. pH 7 eingestellt und lyophilisiert. Die erhaltenen thiolierten Polymere wiesen 12,3 µmol (PCP-Konjugat) und 22,3 µmol (CMC-Konjugat) Thiol-Gruppen/g Polymer auf.

Die Mucuadhäsionsuntersuchungen wurden mit einer Apparatur gemäß US-Pharmacopöe (vgl. Fig. 5) durchgeführt: Dabei wurde eine frisch exzisierte intestinale Mucosa vom Schwein auf einem Stahlzylinder (Durchmesser 4,5 cm, Höhe 5,1 cm, Apparatus 4-Zylinder, USP XXII) aufgespannt. Dieser Zylinder wurde in den Dissolutionsapparat, enthaltend 100 mM TBS pH-Wert 6,8 bei 37°C, eingebracht und mit 250 Umdrehungen/Minute bewegt. Die Polymere wurden zu 30 mg-Tabletten von 5,0 mm Durchmesser gepresst, auf die Mucosa aufgebracht und über einen Zeitraum von 10 Stunden beobachtet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Polymer	pH 3	pH 5	pH 7
PCP Kontrolle	7,5±1,35 dis.	4,8±1,35 los.	4,6±1,39 dis.
PCP-Cys	7,55±1,15 dis.	>10	2,25±0,87 los.
CMC Kontrolle	2,0±0,35 los.	2,5±0,5 dis.	1,5±0,91 los.
CMC-Cys	3,9±1,02 los.	3,0±0,35 los.	1,7±0,57 los.

dis..Disintegration

los..Loslösung

Es zeigte sich, dass die erfindungsgemäßen Polymere deutlich verbesserte Eigenschaften gegenüber den nicht-thiolierten Ausgangspolymeren aufwiesen. Es zeigte sich, dass im erfindungsgemäßen System das Zusammenwirken der Eigenschaften: Haftungsfähigkeit an der Mucosa, Bindungsmechanismus der erfindungsgemäßen Polymere an die Mucosa, erhöhte Kohäsivität und Quellverhalten zu einem optimalen Adhäsionsprozess führen, wodurch eine überlegene Arzneimittelzuführung durch optimierte Anhaftung an die zu Mucus-Schichten ermöglicht wird.

#### Beispiel 6: Enzyminhibitierungswirkungen

Die Inhibitierungswirkung von PCP-Cystein-Konjugaten und nicht-modifizierten neutralisierten PCP wurden gegenüber Carboxypeptidase A und Carboxypeptidase B getestet. Hierbei wurde in für diese Enzyme beschriebenen Enzymaktivitätstests untersucht:

0,5 mg der Polymere bzw. von L-Cystein und 0,5 Einheiten Carboxypeptidase A aus Rinderpankreas wurden in 400 µl 25 mM Tris-HCl pH-Wert 6,8, enthaltend 2,9% NaCl, 30 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zentrifugation wurden 300 µl

Überstand in 300  $\mu$ l 2 mM Hippuryl-L-phenylalanin gegeben, wobei der Anstieg der Absorption bei 254 nm in 1 Minuten-Intervallen gemessen wurde.

Die Polymere (1 mg) und Carboxypeptidase B (0,62 Einheiten) aus Rinderpankreas wurden in einem Gesamtvolumen von 600  $\mu$ l 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach Zentrifugation wurden 400  $\mu$ l Überstand in 400  $\mu$ l 2 mM Hippuryl-L-arginin gegeben, wobei der Anstieg der Absorption bei 258 nm in 1 Minuten-Intervallen gemessen wurde.

Es zeigte sich, dass der bereits gegebene inhibitorische Effekt von PCP gegenüber Carboxypeptidase A und B signifikant durch die Immobilisierung von Cystein am Polymer erhöht werden konnte. Da die Bindungsaaffinität von PCP gegenüber Zink durch die Immobilisierung von Cystein auf dem Polymer um das 1,13fache gesteigert werden konnte ( $68,7 \pm 1,9\%$  Zink werden an PCP gebunden, wohingegen  $97,8 \pm 0,5$  an das PCP-Cystein gebunden werden), und diese Exopeptidasen nicht an die Polymere gebunden werden, ist klar, dass die Verstärkung im inhibierenden Effekt auf die höhere Zinkaffinität der erfindungsgemäßen Polymere zurückzuführen ist.

#### Beispiel 7: Cystein-Bindung an das erfindungsgemäße Polymer

In Cystein-Bindungsstudien wurden 0,5% (m/v) des hergestellten PCP-Cystein-Konjugates und 0,1% (m/v) L-Cystein bei verschiedenen pH-Werten bei 37°C inkubiert. Die Ergebnisse sind in Fig. 6 dargestellt: Auf der x-Achse ist die Zeit in Stunden und auf der y-Achse das gebundene Cystein in % des theoretischen Maximums, das an das Polymer gebunden werden kann, aufgetragen.

Aus diesen Bindungsstudien geht klar hervor, dass die erfindungsgemäßen Polymere an Cystein-Teilstrukturen in biologischen Systemen kovalent anhaften können und somit auch für Anwendungen bei welchen eine verbesserte Haftung an nicht-mucosen Kontaktflächen, wie z.B. bei intradermalen, intraartikulären und intraokulären Anwendungen, geeignet sind.

## Patentansprüche:

- 1.: Mucoadhäsives Polymer, dadurch gekennzeichnet, dass es
  - aus nicht mehr als 10 verschiedenen Monomeren aufgebaut ist und
  - mindestens eine nicht endständige Thiol-Gruppe aufweist.
- 2.: Polymer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens 0,05  $\mu\text{mol}$ , insbesondere mindestens 0,1  $\mu\text{mol}$  kovalent gebundene Thiol-Gruppen pro g Polymer enthält.
- 3.: Polymer nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer ausgewählt ist aus thioliertem Copolymer aus Acrylsäure und Divinylglykol, thioliertem Chitosan, thiolierter Natrium-Carboxymethylzellulose, thioliertem Natrium-Alginat, thiolierter Natrium-Hydroxypropylzellulose, thiolierter Hyaluronsäure und thioliertem Pektin oder Derivaten dieser thiolierten Polymere.
- 4.: Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Thiol-Gruppen Cystein-Gruppen sind, die vorzugsweise über eine Amidbindung an das Polymer gebunden sind.
- 5.: Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens ein Monomer enthält, das im Polymer freie Thiol-Gruppen aufweist.
- 6.: Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Gesamt-Adhäsions-Arbeit (TWA) von mehr als 120  $\mu\text{J}$ , insbesondere von mehr als 150  $\mu\text{J}$ , an Darm-Mucosa bei pH-Wert 7 aufweist.
- 7.: Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass es eine gegenüber dem nicht-thiolierten Polymer eine um zumindest 30% erhöhte TWA, gemessen am pH-Optimum der TWA des thiolierten Polymers, aufweist, vorzugsweise eine TWA, die um 50% oder mehr, insbesondere um 100% oder mehr, erhöht ist.

- 15 -

8.: Arzneimittel, umfassend ein Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und zumindest einen Wirkstoff, der über Schleimhäute aufgenommen wird.

9.: Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff nicht-kovalent an das Polymer gebunden ist.

10.: Arzneimittel nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass es als Tablette, Zäpfchen, Pellet, Augen-, Nasen-, Ohrentropfen oder -gele, als Darreichungsform zur Inhalation oder in Form von Mikro(Nano)-partikel vorliegt.

11.: Arzneimittel nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass es Wirkstoffe umfasst, die von Thiol-Gruppen verstärkt werden, vorzugsweise Thiol-abhängige Enzyme, insbesondere Papain und Subtilisin.

12.: Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels.

13.: Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines mucoadhäsiven Arzneimittels.

14.: Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines peroral verabreichbaren Arzneimittels.

15.: Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass ein Arzneimittel hergestellt wird, dessen Wirkstoff verzögert abgegeben wird.

16.: Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Mittels zur Verstärkung der Permeation von Wirkstoffen, insbesondere von (Poly-)Peptid-Wirkstoffen, durch Mucosa, insbesondere durch die Darm-Mucosa.

17.: Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Mittels zur intradermalen, intraokulären oder intraartikulären Anwendung.

- 16 -

18.: Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Mittels zur Inhibierung von Enzymen, insbesondere von Enzymen, die Zink-Ionen abhängig sind.

19.: Verfahren zur Herstellung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass Basispolymere, die aus nicht mehr als 10 verschiedenen Monomeren aufgebaut sind, wobei zumindest eines der nicht endständigen Monomere eine im Polymer freie endständige funktionelle Gruppe I aufweist, mit Thiol-hältigen Verbindungen, die zumindest eine weitere funktionelle Gruppe II aufweist, umgesetzt werden, wobei die funktionellen Gruppen I und II bei dieser Umsetzung, gegebenenfalls unter Verwendung von Kopplungsreagenzien, eine kovalente Bindung miteinander eingehen.

20.: Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die funktionelle Gruppe I eine Carboxylgruppe und die funktionelle Gruppe II eine Aminogruppe, vorzugsweise eine primäre Aminogruppe, ist und bei der Umsetzung Kopplungsreagenzien, insbesondere Carbodiimide, verwendet werden, wobei eine Amidbindung eingegangen wird.

21.: Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass als Thiol-hältige Verbindung eine Mercaptoverbindung mit primärer Aminogruppe eingesetzt wird, vorzugsweise Cystein oder ein Cysteinderivat.

22.: Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei einem pH-Wert zwischen 4 und 8, insbesondere bei 5,5 bis 6,5 durchgeführt wird.

23.: Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass das hergestellte Polymer auf einen pH-Wert zwischen 5 und 9, insbesondere von 6,5 bis 8,5, eingestellt wird.

24.: Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass ein Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 7 mit einem Wirkstoff vereinigt wird.

25.: Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Vereinigung der Wirkstoff vom Polymer nicht kovalent gebunden wird.

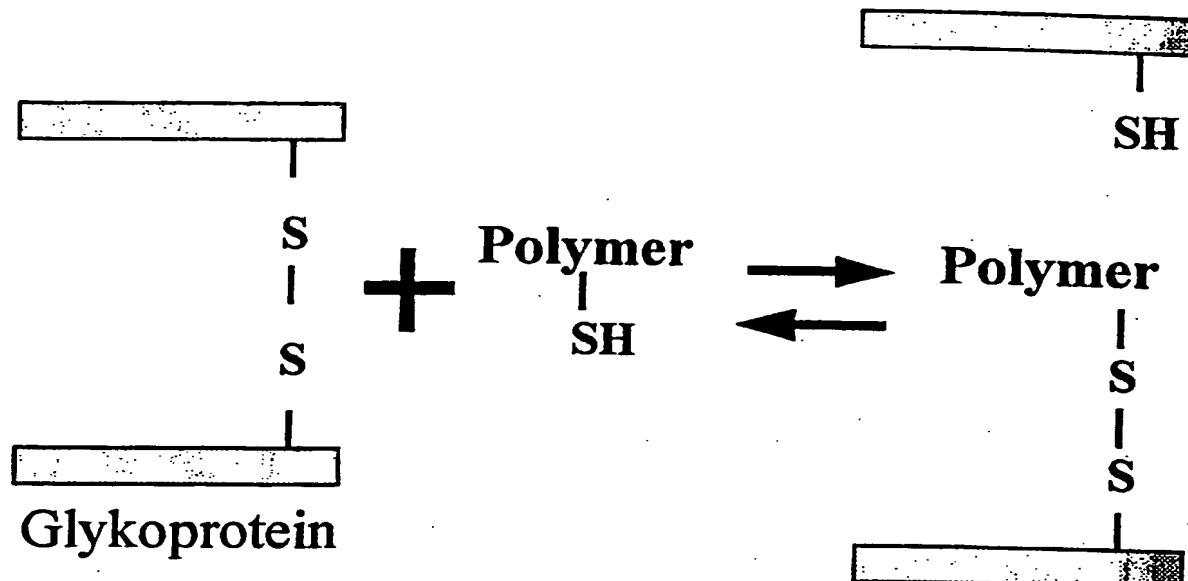
26.: Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer und der Wirkstoff co-lyophilisiert werden.

27.: Verfahren zur Verbesserung der Mucoadhäsion von Polymeren, dadurch gekennzeichnet, dass seitenständige Thiol-Gruppen in diese Polymere eingebracht werden, wodurch es zur Ausbildung von Disulfidbrücken zwischen dem Polymer und der Mucus-Schicht kommt.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

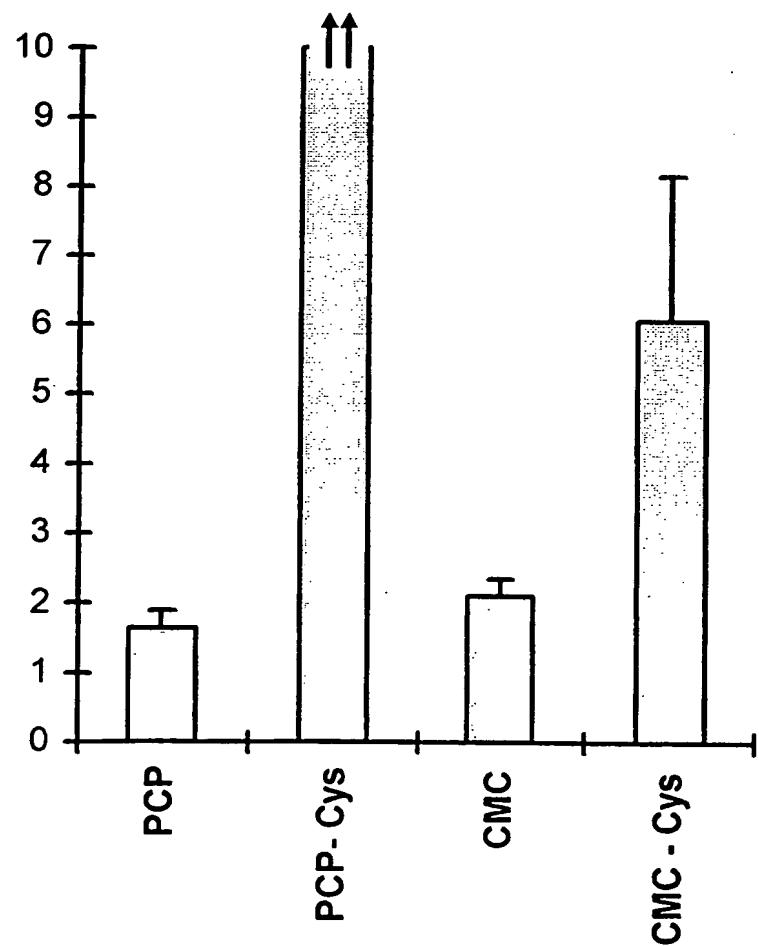
1/7

FIG. 1



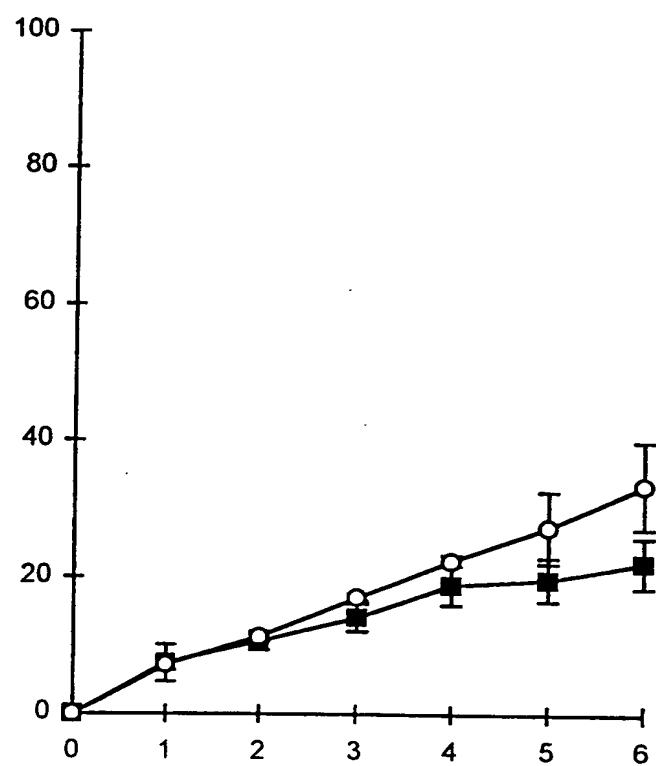
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

FIG. 2



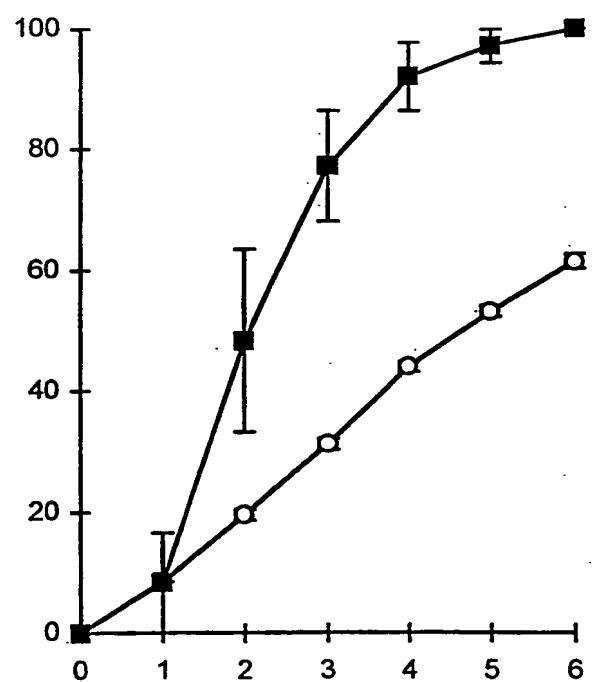
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

FIG. 3A



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

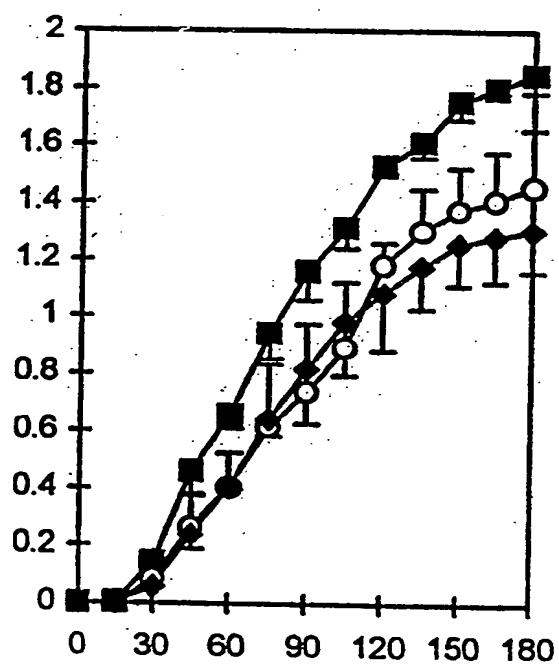
FIG. 3B



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

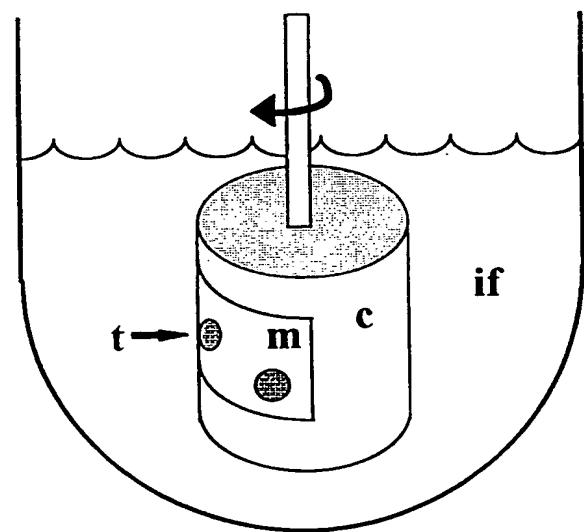
5/7

FIG. 4



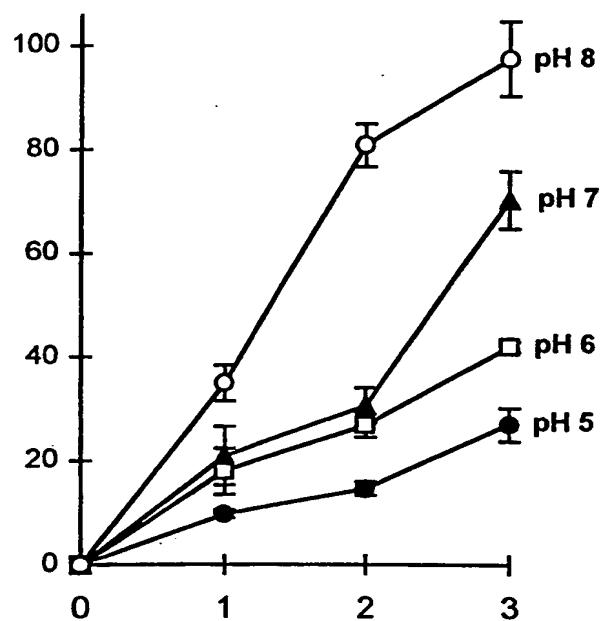
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

FIG. 5



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

FIG. 6



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No  
PCT/AT 99/00265

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K47/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 556 110 A (EXSYMOL SA) 18 August 1993 (1993-08-18)  page 2, line 1-14 page 5, line 33,34 page 6, line 5-12 page 6, line 40-46 page 7, line 58 -page 8, line 7; examples 8-10,12,15  EP 0 635 276 A (IMEDEX) 25 January 1995 (1995-01-25)  page 3, line 2-42 page 4, line 14-49  ---  -/-	1,2,4,5, 10,12, 19-23,27  1,2,4,5, 8-10,12, 13,17,24
X		

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

<sup>\*</sup> Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 February 2000	11/02/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Engl, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No

PCT/AT 99/00265

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 665 383 A (SOON-SHIONG PATRICK ET AL) 9 September 1997 (1997-09-09) column 8, line 42-50 ----	1-26
A	LUESSEN H L ET AL: "MUCOADHESIVE POLYMERS IN PERORAL PEPTIDE DRUG DELIVERY. IV. POLYCARBOPHIL AND CHITOSAN ARE POTENT ENHANCERS OF PEPTIDE TRANSPORT ACROSS INTESTINAL MUCOSAE IN VITRO.RS OF PEPTIDE" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, vol. 45, no. 1, 3 March 1997 (1997-03-03), pages 15-23, XP000640521 ISSN: 0168-3659 the whole document ----	1-26
A	TOBYN M J ET AL: "FACTORS AFFECTING IN VITRO GASTRIC MUCOADHESION II. PHYSICAL PROPERTIES OF POLYMERS" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, vol. 42, no. 1, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 56-61, XP000555023 ISSN: 0939-6411 cited in the application the whole document -----	1-26

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 99/00265

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0556110	A 18-08-1993	FR 2687071	A	13-08-1993
		DE 69310229	D	05-06-1997
		DE 69310229	T	11-09-1997
		ES 2103441	T	16-09-1997
		GR 3024283	T	31-10-1997
		JP 6001724	A	11-01-1994
EP 0635276	A 25-01-1995	FR 2707878	A	27-01-1995
		AU 6757994	A	02-02-1995
		BR 9402861	A	04-04-1995
		CA 2128463	A	22-01-1995
		JP 7163650	A	27-06-1995
		US 5496872	A	05-03-1996
US 5665383	A 09-09-1997	US 5498421	A	12-03-1996
		US 5439686	A	08-08-1995
		US 5362478	A	08-11-1994
		US 5635207	A	03-06-1997
		US 5650156	A	22-07-1997
		US 5639473	A	17-06-1997
		US 5665382	A	09-09-1997
		AU 673057	B	24-10-1996
		AU 6249094	A	14-09-1994
		BR 9405798	A	12-12-1995
		CA 2155947	A	01-09-1994
		CN 1118136	A	06-03-1996
		EP 0693924	A	31-01-1996
		JP 8507075	T	30-07-1996
		NO 953278	A	13-10-1995
		NZ 262679	A	22-08-1997
		WO 9418954	A	01-09-1996
		US 5560933	A	01-10-1996
		US 5916596	A	29-06-1999
		US 5997904	A	07-12-1999
		US 5508021	A	16-04-1996
		US 5505932	A	09-04-1996
		US 5512268	A	30-04-1996

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/AT 99/00265

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K47/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 556 110 A (EXSYMBOL SA) 18. August 1993 (1993-08-18)  Seite 2, Zeile 1-14 Seite 5, Zeile 33,34 Seite 6, Zeile 5-12 Seite 6, Zeile 40-46 Seite 7, Zeile 58 -Seite 8, Zeile 7; Beispiele 8-10,12,15  ---	1,2,4,5, 10,12, 19-23,27
X	EP 0 635 276 A (IMEDEX) 25. Januar 1995 (1995-01-25)  Seite 3, Zeile 2-42 Seite 4, Zeile 14-49  ---	1,2,4,5, 8-10,12, 13,17,24  -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

4. Februar 2000

11/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Engl, B

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00265

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 665 383 A (SOON-SHIONG PATRICK ET AL) 9. September 1997 (1997-09-09) Spalte 8, Zeile 42-50 ---	1-26
A	LUESSEN H L ET AL: "MUCOADHESIVE POLYMERS IN PERORAL PEPTIDE DRUG DELIVERY. IV. POLYCARBOPHIL AND CHITOSAN ARE POTENT ENHANCERS OF PEPTIDE TRANSPORT ACROSS INTESTINAL MUCOSAE IN VITRO.RS OF PEPTIDE" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, Bd. 45, Nr. 1, 3. März 1997 (1997-03-03), Seiten 15-23, XP000640521 ISSN: 0168-3659 das ganze Dokument ---	1-26
A	TOBYN M J ET AL: "FACTORS AFFECTING IN VITRO GASTRIC MUCOADHESION II. PHYSICAL PROPERTIES OF POLYMERS" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, Bd. 42, Nr. 1, 1. Januar 1996 (1996-01-01), Seiten 56-61, XP000555023 ISSN: 0939-6411 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-26

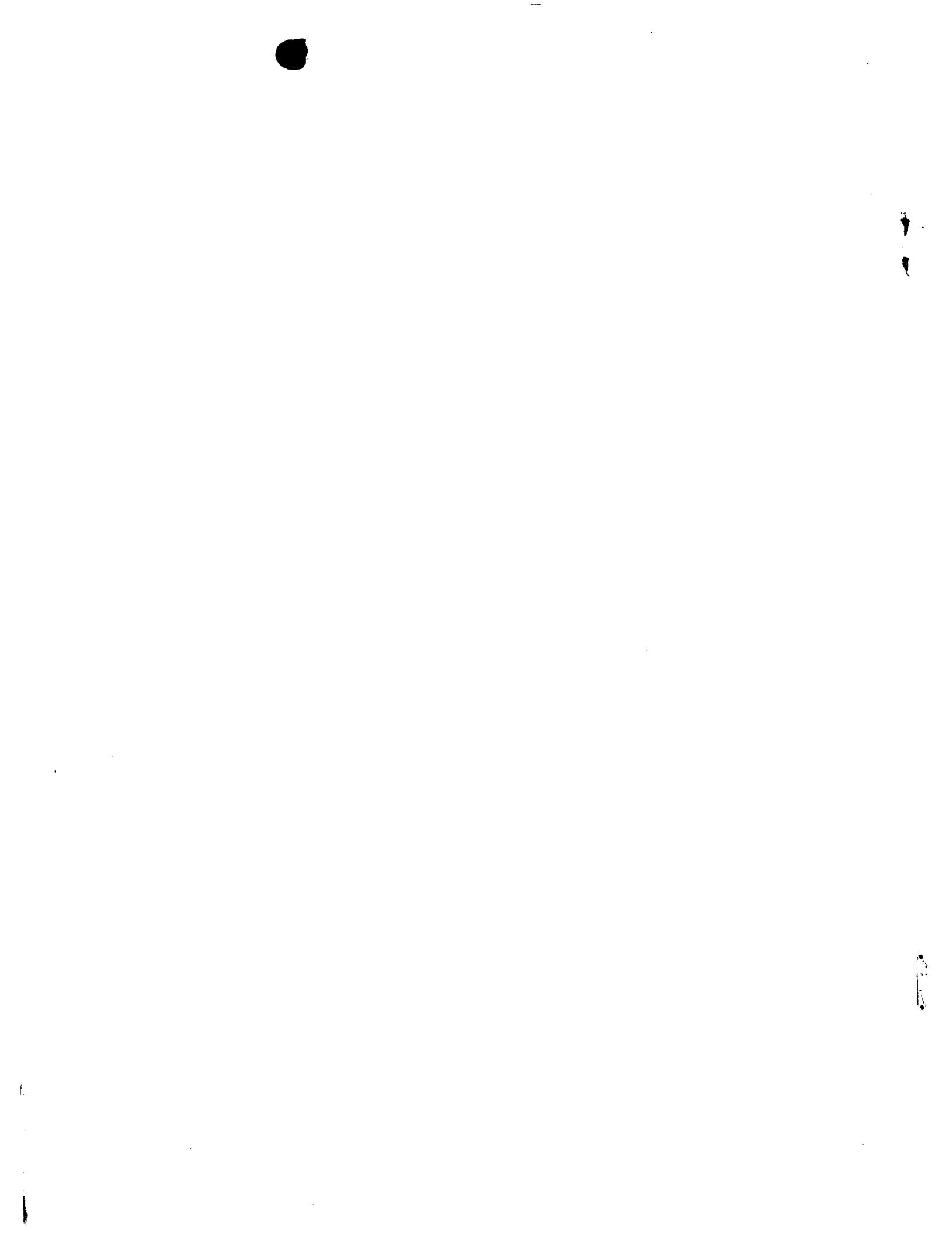
# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00265

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0556110	A 18-08-1993	FR 2687071	A	13-08-1993
		DE 69310229	D	05-06-1997
		DE 69310229	T	11-09-1997
		ES 2103441	T	16-09-1997
		GR 3024283	T	31-10-1997
		JP 6001724	A	11-01-1994
EP 0635276	A 25-01-1995	FR 2707878	A	27-01-1995
		AU 6757994	A	02-02-1995
		BR 9402861	A	04-04-1995
		CA 2128463	A	22-01-1995
		JP 7163650	A	27-06-1995
		US 5496872	A	05-03-1996
US 5665383	A 09-09-1997	US 5498421	A	12-03-1996
		US 5439686	A	08-08-1995
		US 5362478	A	08-11-1994
		US 5635207	A	03-06-1997
		US 5650156	A	22-07-1997
		US 5639473	A	17-06-1997
		US 5665382	A	09-09-1997
		AU 673057	B	24-10-1996
		AU 6249094	A	14-09-1994
		BR 9405798	A	12-12-1995
		CA 2155947	A	01-09-1994
		CN 1118136	A	06-03-1996
		EP 0693924	A	31-01-1996
		JP 8507075	T	30-07-1996
		NO 953278	A	13-10-1995
		NZ 262679	A	22-08-1997
		WO 9418954	A	01-09-1996
		US 5560933	A	01-10-1996
		US 5916596	A	29-06-1999
		US 5997904	A	07-12-1999
		US 5508021	A	16-04-1996
		US 5505932	A	09-04-1996
		US 5512268	A	30-04-1996



51 Int. Cl.

C 08 F 8/34, A 61 K 31/795

# AT PATENTSCHRIFT

11 Nr.

73 Patentinhaber: Univ. Doz. Dr. Bernkop-Schnürch Andreas <sup>Univ. Doz. Dr.</sup>  
~~Christophg. 6/11, A 1050 Wien~~

54 Gegenstand: Verfahren zur Verbesserung der Mucoadhäsion von Polymeren sowie  
deren Herstellung und Verwendung

61 Zusatz zu Patent Nr.

67 Umwandlung aus GM

62 Ausscheidung aus:

22 21 Angemeldet am: 4. November 1998 1998 11 04 1828/98

33 32 31 Unionspriorität:

42 Beginn der Patentdauer: 15. Juni 1999

Längste mögliche Dauer:

45 Ausgegeben am:

Univ. Doz. Dr. Bernkop-Schnürch Andreas <sup>Univ. Doz. Dr.</sup>

72 Erfinder: Christophg. 6/11, A 1050 Wien

60 Abhängigkeit:

56 Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

US 5646239 A  
US 5496872 A  
US 5412076 A  
WO 96/06880 A1  
WO 94/13731 A1

Univ. Doz. Dr. Mag. pharm.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1001  
291830986  
Translation  
16 EI

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

AUG 9  
2001

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference R 36084	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/AT99/00265	International filing date (day/month/year) 04 November 1999 (04.11.99)	Priority date (day/month/year) 04 November 1998 (04.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 47/34		
Applicant	BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas	

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.
<input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
<input checked="" type="checkbox"/> I Basis of the report <input type="checkbox"/> II Priority <input type="checkbox"/> III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability <input type="checkbox"/> IV Lack of unity of invention <input checked="" type="checkbox"/> V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement <input type="checkbox"/> VI Certain documents cited <input type="checkbox"/> VII Certain defects in the international application <input type="checkbox"/> VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 24 May 2000 (24.05.00)	Date of completion of this report 28 November 2000 (28.11.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AT99/00265

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

the international application as originally filed.

the description, pages 1-13, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

the claims, Nos. 1-27, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

the drawings, sheets/fig 1/7-7/7, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages \_\_\_\_\_

the claims, Nos. \_\_\_\_\_

the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

*THIS PAGE BLANK (USPTO)*

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/AT 99/00265

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-27	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-27	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-27	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

This report makes reference to the following international search report citations:

D1: EP-A-0 556 110

D2: EP-A-0 635 276

The following article (hereinafter referred to as document D3) was also consulted: Graham Hunt et al., "Mucoadhesive polymers in drug delivery systems" in "Drug delivery systems: Fundamentals and Techniques", Weinheim, New York, VCH (1987), pages 180-199.

D1 describes substrate materials for external application of therapeutic and cosmetic active substances, consisting of a particulate polymer, which can be an acrylate, a cellulose derivative or a crosslinked polysiloxane, and a biocompatible polymer associated therewith, which may contain thiol groups to improve protein affinity (see page 3, line 14). D2 describes bioadhesive oligomers containing thiol groups (including non-terminal thiol groups). D3 describes, *inter alia*, the requirements for mucoadhesive polymers (page 185, second paragraph from the bottom).

The mucoadhesives claimed in the present application differ

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**International application No.  
PCT/AT 99/00265

from the polymers according to D1 because the latter do not contain any terminal thiol groups. The difference between the present application and D2 is that D2 describes oligomers, not polymers. The claimed invention can therefore be considered novel (PCT Article 33(2)).

The stipulation that the structure comprise no more than 10 different monomers and that the thiol group is non-terminal is not suggested by the prior art. The claimed invention can therefore be considered inventive (PCT Article 33(3)).

The invention is clearly industrially applicable (PCT Article 33(4)).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/AT 99/00265

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K47/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 556 110 A (EXSYMBOL SA) 18 August 1993 (1993-08-18)  page 2, line 1-14 page 5, line 33,34 page 6, line 5-12 page 6, line 40-46 page 7, line 58 -page 8, line 7; examples 8-10,12,15	1,2,4,5, 10,12, 19-23,27
X	EP 0 635 276 A (IMEDEX) 25 January 1995 (1995-01-25)  page 3, line 2-42 page 4, line 14-49 ---	1,2,4,5, 8-10,12, 13,17,24

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 February 2000

Date of mailing of the international search report

11/02/2000

## Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

## Authorized officer

Engl, B

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 99/00265

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0556110	A 18-08-1993	FR 2687071	A	13-08-1993
		DE 69310229	D	05-06-1997
		DE 69310229	T	11-09-1997
		ES 2103441	T	16-09-1997
		GR 3024283	T	31-10-1997
		JP 6001724	A	11-01-1994
EP 0635276	A 25-01-1995	FR 2707878	A	27-01-1995
		AU 6757994	A	02-02-1995
		BR 9402861	A	04-04-1995
		CA 2128463	A	22-01-1995
		JP 7163650	A	27-06-1995
		US 5496872	A	05-03-1996
US 5665383	A 09-09-1997	US 5498421	A	12-03-1996
		US 5439686	A	08-08-1995
		US 5362478	A	08-11-1994
		US 5635207	A	03-06-1997
		US 5650156	A	22-07-1997
		US 5639473	A	17-06-1997
		US 5665382	A	09-09-1997
		AU 673057	B	24-10-1996
		AU 6249094	A	14-09-1994
		BR 9405798	A	12-12-1995
		CA 2155947	A	01-09-1994
		CN 1118136	A	06-03-1996
		EP 0693924	A	31-01-1996
		JP 8507075	T	30-07-1996
		NO 953278	A	13-10-1995
		NZ 262679	A	22-08-1997
		WO 9418954	A	01-09-1996
		US 5560933	A	01-10-1996
		US 5916596	A	29-06-1999
		US 5997904	A	07-12-1999
		US 5508021	A	16-04-1996
		US 5505932	A	09-04-1996
		US 5512268	A	30-04-1996

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In. nationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00265

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K47/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 556 110 A (EXSYMBOL SA) 18. August 1993 (1993-08-18)  Seite 2, Zeile 1-14 Seite 5, Zeile 33,34 Seite 6, Zeile 5-12 Seite 6, Zeile 40-46 Seite 7, Zeile 58 -Seite 8, Zeile 7; Beispiele 8-10,12,15	1,2,4,5, 10,12, 19-23,27
X	EP 0 635 276 A (IMEDEX) 25. Januar 1995 (1995-01-25)  Seite 3, Zeile 2-42 Seite 4, Zeile 14-49	1,2,4,5, 8-10,12, 13,17,24
		-/-

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

4. Februar 2000

11/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Engl, B

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/AT 99/00265

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 665 383 A (SOON-SHIONG PATRICK ET AL) 9. September 1997 (1997-09-09) Spalte 8, Zeile 42-50	1-26
A	LUESSEN H L ET AL: "MUCOADHESIVE POLYMERS IN PERORAL PEPTIDE DRUG DELIVERY. IV. POLYCARBOPHIL AND CHITOSAN ARE POTENT ENHancers OF PEPTIDE TRANSPORT ACROSS INTESTINAL MUCOSAE IN VITRO.RS OF PEPTIDE" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, Bd. 45, Nr. 1, 3. März 1997 (1997-03-03), Seiten 15-23, XP000640521 ISSN: 0168-3659 das ganze Dokument	1-26
A	TOBYN M J ET AL: "FACTORS AFFECTING IN VITRO GASTRIC MUCOADHESION II. PHYSICAL PROPERTIES OF POLYMERS" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, Bd. 42, Nr. 1, 1. Januar 1996 (1996-01-01), Seiten 56-61, XP000555023 ISSN: 0939-6411 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-26

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

INTERNATIONALER ( ) RECHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00265

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0556110	A 18-08-1993	FR 2687071	A	13-08-1993
		DE 69310229	D	05-06-1997
		DE 69310229	T	11-09-1997
		ES 2103441	T	16-09-1997
		GR 3024283	T	31-10-1997
		JP 6001724	A	11-01-1994
EP 0635276	A 25-01-1995	FR 2707878	A	27-01-1995
		AU 6757994	A	02-02-1995
		BR 9402861	A	04-04-1995
		CA 2128463	A	22-01-1995
		JP 7163650	A	27-06-1995
		US 5496872	A	05-03-1996
US 5665383	A 09-09-1997	US 5498421	A	12-03-1996
		US 5439686	A	08-08-1995
		US 5362478	A	08-11-1994
		US 5635207	A	03-06-1997
		US 5650156	A	22-07-1997
		US 5639473	A	17-06-1997
		US 5665382	A	09-09-1997
		AU 673057	B	24-10-1996
		AU 6249094	A	14-09-1994
		BR 9405798	A	12-12-1995
		CA 2155947	A	01-09-1994
		CN 1118136	A	06-03-1996
		EP 0693924	A	31-01-1996
		JP 8507075	T	30-07-1996
		NO 953278	A	13-10-1995
		NZ 262679	A	22-08-1997
		WO 9418954	A	01-09-1996
		US 5560933	A	01-10-1996
		US 5916596	A	29-06-1999
		US 5997904	A	07-12-1999
		US 5508021	A	16-04-1996
		US 5505932	A	09-04-1996
		US 5512268	A	30-04-1996

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

M. H

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>R 36084</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/AT 99/00265</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>04/11/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>04/11/1998</b>
Anmelder		
<b>BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

## 1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.  Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3.  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

## 4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

## 5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

## 6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

wie vom Anmelder vorgeschlagen

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00265

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K47/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 556 110 A (EXSYMBOL SA) 18. August 1993 (1993-08-18)  Seite 2, Zeile 1-14 Seite 5, Zeile 33,34 Seite 6, Zeile 5-12 Seite 6, Zeile 40-46 Seite 7, Zeile 58 -Seite 8, Zeile 7; Beispiele 8-10,12,15  EP 0 635 276 A (IMEDEX) 25. Januar 1995 (1995-01-25)  Seite 3, Zeile 2-42 Seite 4, Zeile 14-49  ---  ---  -/-/	1,2,4,5, 10,12, 19-23,27  1,2,4,5, 8-10,12, 13,17,24
X		

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

4. Februar 2000

11/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Engl, B

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 665 383 A (SOON-SHIONG PATRICK ET AL) 9. September 1997 (1997-09-09) Spalte 8, Zeile 42-50 ---	1-26
A	LUESSEN H L ET AL: "MUCOADHESIVE POLYMERS IN PERORAL PEPTIDE DRUG DELIVERY. IV. POLYCARBOPHIL AND CHITOSAN ARE POTENT ENHancers OF PEPTIDE TRANSPORT ACROSS INTESTINAL MUCOSAE IN VITRO.RS OF PEPTIDE" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, Bd. 45, Nr. 1, 3. März 1997 (1997-03-03), Seiten 15-23, XP000640521 ISSN: 0168-3659 das ganze Dokument ---	1-26
A	TOBYN M J ET AL: "FACTORS AFFECTING IN VITRO GASTRIC MUCOADHESION II. PHYSICAL PROPERTIES OF POLYMERS" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, Bd. 42, Nr. 1, 1. Januar 1996 (1996-01-01), Seiten 56-61, XP000555023 ISSN: 0939-6411 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-26

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 99/00265

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0556110	A 18-08-1993	FR 2687071 A		13-08-1993
		DE 69310229 D		05-06-1997
		DE 69310229 T		11-09-1997
		ES 2103441 T		16-09-1997
		GR 3024283 T		31-10-1997
		JP 6001724 A		11-01-1994
EP 0635276	A 25-01-1995	FR 2707878 A		27-01-1995
		AU 6757994 A		02-02-1995
		BR 9402861 A		04-04-1995
		CA 2128463 A		22-01-1995
		JP 7163650 A		27-06-1995
		US 5496872 A		05-03-1996
US 5665383	A 09-09-1997	US 5498421 A		12-03-1996
		US 5439686 A		08-08-1995
		US 5362478 A		08-11-1994
		US 5635207 A		03-06-1997
		US 5650156 A		22-07-1997
		US 5639473 A		17-06-1997
		US 5665382 A		09-09-1997
		AU 673057 B		24-10-1996
		AU 6249094 A		14-09-1994
		BR 9405798 A		12-12-1995
		CA 2155947 A		01-09-1994
		CN 1118136 A		06-03-1996
		EP 0693924 A		31-01-1996
		JP 8507075 T		30-07-1996
		NO 953278 A		13-10-1995
		NZ 262679 A		22-08-1997
		WO 9418954 A		01-09-1996
		US 5560933 A		01-10-1996
		US 5916596 A		29-06-1999
		US 5997904 A		07-12-1999
		US 5508021 A		16-04-1996
		US 5505932 A		09-04-1996
		US 5512268 A		30-04-1996

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) —

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>A61K 47/34</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/25823</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>11. Mai 2000 (11.05.00)</b>

(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/AT99/00265</b>	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>4. November 1999 (04.11.99)</b>	
(30) Prioritätsdaten: <b>A 1828/98 4. November 1998 (04.11.98) AT</b>	
(71)(72) Anmelder und Erfinder: <b>BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas [AT/AT]; Christophgasse 6/11, A-1050 Wien (AT).</b>	
(74) Anwälte: <b>SONN, Helmut usw.; Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT).</b>	

**Veröffentlicht**

*Mit internationalem Recherchenbericht.*

**(54) Title: MUCO-ADHESIVE POLYMERS, USE THEREOF AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME**

**(54) Bezeichnung: MUCOADHÄSIVE POLYMÈRE, DEREN VERWENDUNG SOWIE DEREN HERSTELLUNGSVERFAHREN**

**(57) Abstract**

The present invention relates to muco-adhesive polymers that include no more than 10 different monomers and at least one thiol group not located at an end. This invention also relates to drugs containing these polymers.

**(57) Zusammenfassung**

Beschrieben werden mucoadhärente Polymere, die aus nicht mehr als 10 verschiedenen Monomeren aufgebaut sind und mindestens eine nicht endständige Thiol-Gruppe aufweisen, sowie Arzneimittel enthaltend diese Polymere.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Mucoadhäsive Polymere, deren Verwendung sowie deren Herstellungsverfahren

Die Erfindung betrifft mucoadhäsive Polymere, Arzneimittel umfassend derartige Polymere sowie Verwendungen von mucoadhäsiven Polymeren.

Seit der Einführung des Konzepts der Bioadhäsion in der pharmazeutischen Literatur wurden viele Versuche im universitären als auch im industriellen Bereich unternommen, um die bioadhäsiven Eigenschaften von verschiedenen Polymeren zu verbessern. Diese Versuche umfassten die Neutralisierung von ionogenen Polymeren (Tobyn et al., Eur.J.Pharm.Biopharm. 42 (1996) 56-61), die Fällung von Polymeren in organischen Lösungsmitteln und deren Lufttrocknung anstelle von Lyophilisierung (Bernkop-Schnürch et al., Int.J.Pharm. 165 (1998) 217-225), Entwicklung von Polymer-Lektin Konjugaten (Naisbett et al., Int.J.Pharm. 107 (1994) 223-230) sowie Konjugate aus Polymeren und bakteriellem Adhesin (Bernkop-Schnürch et al., J.Pharm.Sci. 3 (1995) 293-299).

Diese beschriebenen Systeme basieren alle auf der Bildung von nicht-kovalenten Bindungen, wie z.B. Wasserstoffbrücken oder ionische Wechselwirkungen, mit welchen nur eine schwache Bindung ermöglicht wird, die in vielen Fällen für eine zufriedenstellende Lokalisierung des Wirkstoff-Abgabe-Systems an einem bestimmten Zielort nicht ausreicht.

Jene Mucus-Schicht, die GI-Epithelien überzieht, besteht hauptsächlich aus Mucus-Glycoproteinen, die einen zentralen Bereich mit vielen O-verknüpften Oligosaccharidketten und zwei flankierende cysteinreiche Subdomänen auf jeder Seite aufweisen. Diese cysteinreichen Subdomänen enthalten über 10% Cys in deren Primärstruktur, welche bei der Verknüpfung von Mucinmonomeren zu Oligomeren über Disulfidbrücken eingebunden sind. Damit wird ein dreidimensionales Netzwerk der Mucusgelschicht aufgebaut.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht im Zur-Verfügung-Stellen von verbesserten mucoadhäsiven Polymeren, mit welchen eine zielgerichtete Einbringung von Wirkstoff in Mucus-Schichten ermöglicht wird, wobei eine stabile Präsenz am Zielort ermöglicht werden soll. Mit der Erfindung soll ein wirksames und effizientes Wirkstoff-Abgabe-System ermöglicht werden, mit welchem eine verbesserte und damit auch verlängerte Anhaftung von Arzneimittel an Schleimhäuten erzielt werden kann.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein mucoadhäsives Polymer gelöst, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es aus nicht mehr als 10 verschiedenen Monomeren aufgebaut ist und mindestens eine nicht endständige Thiol-Gruppe aufweist. Mit der gezielten Einführung von Thiol-Gruppen in Polymeren mit bekannter mucoadhäsiver Eigenschaft oder mit der Schaffung völlig neuer Thiol-hältiger Polymere wird die spezifische Struktur von Mucus-Schichten in spezifischer Weise ausgenutzt: Es war bekannt, dass die mucolytische Aktivität von Thiolen, wie beispielsweise N-Acetylcystein, auf Disulfidaustauschreaktionen zwischen Glycoproteinen im Mucus und dem mucolytischen Wirkstoff basiert. Aufgrund derartiger Austauschreaktionen werden sowohl intra- als auch intermolekulare Disulfidbrücken in der Glycoproteinstruktur des Mucus gespalten, wodurch die Mucus-Schicht aufgelöst wird. Basierend auf dieser Beobachtung, wonach ein mucolytisches Mittel kovalent an Glycoproteine im Mucus gebunden wird, wurde erfindungsgemäß die Hypothese aufgestellt, dass andere Thiol-hältige Verbindungen, insbesondere Polymere mit Thiol-Gruppen, ebenfalls kovalent an eine Mucus-Schicht gebunden werden könnten. Überraschenderweise hat sich herausgestellt, dass diese Hypothese nicht nur voll zutrifft sondern auch so spezifisch wirkt, dass damit ein effizientes Wirkstoff-Abgabesystem zur Verfügung gestellt werden kann. Insbesondere zeigt es sich, dass die erfindungsgemäßen Polymere im Gegensatz zu den mucolytischen Thiolen keine maßgebliche mucolytische Aktivität aufweisen.

Es zeigte sich, dass die erfindungsgemäßen Polymere in der Lage sind mit den cysteinreichen Subdomänen der Mucusglycoproteine reversible kovalente Bindungen einzugehen (vgl. Fig. 1), mit welchen eine stabile Lokalisierung der Polymere an bestimmten Schleimhäuten im Mucus ermöglicht wird.

Bevorzugterweise enthalten die erfindungsgemäßen Polymere mindestens 0,05 µmol, insbesondere mindestens 0,1 µmol kovalent gebundene Thiol-Gruppen pro g Polymer. Üblicherweise enthalten die erfindungsgemäßen Polymere 1-500 µmol Thiol-Gruppen pro g Polymer, insbesondere 10-100 µmol. Damit wird nicht nur eine effiziente Bindung an die Mucusglycoproteine ermöglicht sondern es werden die mucoadhäsiven Eigenschaften auch noch durch vorteilhafte Hydratationseffekte und interne Kohäsion verstärkt.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Polymere durch Thiolierung von Polymeren hergestellt für die eine mucoadhäsive Eigenschaft bereits bekannt ist. Dabei wird diese mucoadhäsive Eigenschaft entscheidend verstärkt und verbessert. Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Polymer daher ausgewählt aus thioliertem Polycarbophil (einem Copolymer aus Acrylsäure und Divinylglykol), thioliertem Chitosan, thiolierter Natrium-Carboxymethylzellulose, thioliertem Natrium-Alginat, thiolierter Natrium-Hydroxypropylzellulose, thiolierte Hyaluronsäure und thioliertem Pektin. Für die unthiolierten Basispolymere ist die mucoadhäsive Eigenschaft beispielsweise in Smart et al.

(J. Pharm. Pharmacol. 36 (1984) 295-299) beschrieben.

Selbstverständlich sind auch die thiolierten Derivate der oben genannten Polymere bevorzugt. Beispiele für derartige Derivate umfassen Derivate, die durch Autocrosslinking, Einführung von funktionellen Gruppen, Anbindung von Komplexbildnern (wie z.B. EDTA), Kopplung von Enzyminhibitoren, etc., erhalten werden, insbesondere bei Polymeren mit negativ geladenen Gruppen, z.B. COO<sup>-</sup>-Gruppen.

Die Thiolierung kann erfindungsgemäß durch alle möglichen chemischen Reaktionen vorgenommen werden, mit welchen Thiol-Gruppen an Polymere, insbesondere an wasserlösliche Polymere, gebunden werden. Aus wirtschaftlichen Gründen bietet sich für die Thiolierung die Verwendung von Cystein-Gruppen an, da diese leicht und preisgünstig zu erhalten sind. Cystein-Gruppen können vorzugsweise über eine Amidbindung an das Polymer gebunden werden.

Andererseits kann das erfindungsgemäße Polymer auch dadurch hergestellt werden, dass im Zuge der Herstellung des Polymers mindestens ein Monomer mit Thiol-Gruppen (co-)polymerisiert wird, das im Polymer freie Thiol-Gruppen aufweist d.h. die Thiol-Gruppen nicht in der Polymerisierungsreaktion direkt umgesetzt wird. Ein derartiges Polymer, das mindestens ein Monomer enthält, das im Polymer freie Thiol-Gruppen aufweist, ist erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugt.

Bevorzugte erfindungsgemäße Polymere zeichnen sich auch durch eine Bindungskapazität an Darm-Mucosa aus, die gemessen als Gesamt-Adhäsions-Arbeit (total work of adhesion; TWA) größer als 120  $\mu$ J ist, insbesondere größer als 150  $\mu$ J (bei pH-Wert 7).

Ein zur Messung dieser TWA geeignetes System wird in den Beispielen beschrieben.

Bevorzugterweise werden erfindungsgemäß Polymere eingesetzt, die eine im Vergleich zur TWA des nicht-thiolierten Polymers, erhöhte TWA aufweisen. Vorzugsweise beträgt die Erhöhung der TWA 50% oder mehr, insbesondere 100% oder mehr, gemessen am pH-Optimum der TWA des thiolierten Polymers.

Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel, welches ein erfindungsgemäßes Polymer und zumindest einen Wirkstoff, der über Schleimhäute aufgenommen wird, umfasst. Da mit den erfindungsgemäßigen Polymeren gezielt Wirkstoffe an Mucus-Schichten appliziert werden können, ist das erfindungsgemäß Arzneimittel allen bisher bekannten Wirkstoff-Abgabe-Systemen an Mucus-Schichten überlegen, sowohl was seine Spezifität als auch was seine generelle Einsetzbarkeit anbelangt.

Bevorzugterweise wird der Wirkstoff nicht-kovalent an das Polymer gebunden, wodurch die Verabreichung des Wirkstoffes am Zielort durch Diffusion ermöglicht wird. Die Art und Weise wie der Wirkstoff und das Polymer miteinander gemischt oder verknüpft werden ist nicht kritisch, Colyophilisierung ist dabei unter anderem genauso anwendbar wie Lufttrocknen, Gelieren, etc. Auch die Art der Endkonfektionierung des Arzneimittels ist nicht kritisch, bevorzugterweise wird es aber als Tablette, Zäpfchen, Pellet, Augen-, Nasen-, Ohrentropfen oder -gele, als Darreichungsform zur Inhalation oder in Form von Mikro(Nano-)partikel zur Verfügung gestellt.

Als Wirkstoffe kommen bevorzugterweise Wirkstoffe in Betracht, von denen bekannt ist, dass sie eine Wirkung über die Mucus-Schicht zeigen, insbesondere jene Wirkstoffe, die eine vergleichsweise kurze Eliminationshalbwertszeit z.B. unter 3 Stunden im Blut aufweisen. Durch eine verbesserte bzw. verlängerte Anhaftung von Wirkstoffabgabesystemen basierend auf erfindungsgemäß thiolierten Polymeren, die zudem eine kontrollierte Wirkstofffreigabe über mehrere Stunden ermöglichen, kann die Einnahmfrequenz für solche Wirkstoffe drastisch reduziert werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäß Arzneimittel Wirkstoffe, die von Thiol-Gruppen ver-

stärkt werden, vorzugsweise Thiol-abhängige Enzyme, insbesondere Papain und Subtilisin.

Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfin-  
dung das erfindungsgemäße Polymer als Arzneimittel bzw. die Ver-  
wendung eines erfindungsgemäßen Polymers zur Herstellung eines  
Arzneimittels, insbesondere eines mucoadhäsiven Arzneimittels.  
Bevorzugterweise kann dieses Arzneimittel peroral verabreicht  
werden.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform ermöglicht auch eine  
verzögerte Abgabe des Wirkstoffes, beispielsweise indem der  
Wirkstoff im Inneren einer Polymertablette zur Verfügung ge-  
stellt wird und die Verzögerung durch die Notwendigkeit des  
Durchtrittes des Wirkstoffes durch die Polymer-Hüllschicht ein-  
tritt. Hierbei spielt insbesondere das aufgrund der Thiol-  
Gruppen verbesserte Quellverhalten der erfindungsgemäßen Polyme-  
re eine wichtige Rolle.

Erfindungsgemäß erfolgt die Verabreichung des Arzneimittels  
in einer effizienten Dosis an Patienten, wobei die Dosis sich  
nach der im Stand der Technik für den jeweiligen Wirkstoff be-  
schriebenen Dosierung richten kann. Dabei sind aber zwei Aspekte  
zu berücksichtigen: einerseits ist die erfindungsgemäße Verab-  
reichungsform um einiges gezielter und effizienter als die be-  
kannte Verabreichung (auf demselben Verabreichungsweg), anderer-  
seits kann durch die erfindungsgemäßen Polymere die Permeation  
von Wirkstoffen durch die Mucosa verstärkt werden.

Demgemäß betrifft eine bevorzugte Ausführungsform der vor-  
liegenden Erfindung die Verwendung des erfindungsgemäßen Poly-  
mers zur Herstellung eines Mittels zur Verstärkung der Permeati-  
on von Wirkstoffen, insbesondere von hochmolekularen, hydrophi-  
len Wirkstoffen, beispielsweise (Poly-)Peptid-Wirkstoffen, durch  
Mucosa, vorzugsweise durch die Darm-Mucosa.

Es zeigte sich, dass die erfindungsgemäßen Polymere auch in  
der Lage sind bestimmte Ionen, insbesondere Zink-Ionen zu bin-  
den. Durch die Verabreichung des erfindungsgemäßen Polymers wer-  
den dabei am Ort der Adhäsion Zink-Ionen vom Polymer gebunden,  
wodurch Enzyme, insbesondere Enzyme, die Zink-Ionen abhängig  
sind, inhibiert werden. Eine Inhibierung von Enzymen kann auch  
durch direkte Bindung der Enzyme an das erfindungsgemäße Polymer  
erfolgen. Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch die Ver-  
wendung des erfindungsgemäßen Polymers zur Herstellung eines

Mittels zur Inhibierung von Enzymen, insbesondere von Enzymen, die Zink-Ionen abhängig sind. Beispiele hierfür sind vor allem Zink-abhängige Enzyme im Verdauungstrakt, wie Carboxypeptidase A und B.

Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Polymere an nicht-mucosen Kontaktsschichten, worin ebenfalls die verbesserten Haftungseigenschaften an biologischem (proteinhaltigen) Material ausgenutzt wird. Dabei kommen insbesondere Anwendungen in der Viscochirurgie (intraokuläre chirurgische Eingriffe, Katarakt-Behandlung), intradermale Anwendungen (kosmetisch aber auch therapeutisch; z.B. Faltenglättung oder Gewebeaugmentierung) aber auch intraartikuläre, insbesondere synoviale, Anwendungen in Betracht.

Wie oben erwähnt ist die Herstellung der erfindungsgemäßen Polymere nicht kritisch, ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Polymere ist dadurch gekennzeichnet, dass Basispolymere, die aus nicht mehr als 10 verschiedenen Monomeren aufgebaut sind, wobei zumindest eines der nicht endständigen Monomere eine im Polymer freie endständige funktionelle Gruppe I aufweist, mit Thiol-hältigen Verbindungen, die zumindest eine weitere funktionelle Gruppe II aufweisen, umgesetzt werden, wobei die funktionellen Gruppen I und II bei dieser Umsetzung, gegebenenfalls unter Verwendung von Kopplungsreagenzien, eine kovalente Bindung miteinander eingehen.

Bevorzugterweise ist bei diesem Verfahren die funktionelle Gruppe I eine Carboxylgruppe und die funktionelle Gruppe II eine Aminogruppe, bevorzugterweise eine primäre Aminogruppe, wobei eine Amidbindung eingegangen wird. Bei der Umsetzung können vorzugsweise Kopplungsreagenzien, insbesondere Carbodiimide verwendet werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird als Thiol-hältige Verbindung eine Mercaptoverbindung mit primärer Aminogruppe eingesetzt, vorzugsweise Cystein oder ein Cysteinderivat.

Die Umsetzung erfolgt bevorzugterweise bei einem pH-Wert zwischen 4 und 8, insbesondere bei 5,5 bis 6,5.

Das erfindungsgemäß hergestellte Polymer kann dabei auf einen bestimmten pH-Wert eingestellt werden, vorzugsweise auf einen pH-Wert zwischen 5 und 9, insbesondere von 6,5 bis 8,5.

Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Verbesserung der Mucoadhäsion von Polymeren, welches sich dadurch auszeichnet, dass seitenständige Thiol-Strukturen in diese Polymere eingebracht werden, wodurch es zur Ausbildung von Disulfidbrücken zwischen dem Polymer und der Mucus-Schicht kommt.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele und der Zeichnungsfiguren näher erläutert:

Es zeigen: Fig. 1 das Prinzip der kovalenten Bindung der erfindungsgemäßen Polymere an die Mucus-Schicht;

Fig. 2 die Disintegration von thiolierten Polymeren im Vergleich mit den unmodifizierten Polymeren;

Fig. 3 die Freisetzungprofile von Rifampicin aus thiolierter und nicht-thiolierter CMC (Fig. 3A) und thioliertem und nicht-thioliertem PCP (Fig. 3B);

Fig. 4 die Permeationswirkung über Darm-Mucosa;

Fig. 5 die Vorrichtung zur Messung der mucoadhäsiven Eigenschaften;

Fig. 6 die Bindung von L-Cystein an thioliertem PCP.

Beispiel 1: Herstellung eines erfindungsgemäßen Polymers

10 g Polycarbophil (Noveon AA1; Firma BF Goodrich) werden portionsweise in 100 ml einer 4%igen (m/m) methanolischen NaOH-Lösung unter ständigem Rühren suspendiert. Das dabei entstehende Natriumsalz des Polymeren wird abfiltriert und mit Methanol so lange gewaschen bis das Filtrat einen neutralen pH-Wert aufweist. Im Anschluss daran wird das Polymer bei Raumtemperatur im Exsiccator getrocknet. Ein Gramm von neutralisiertem Polycarbophil wird in 250 ml demineralisiertem Wasser hydratisiert und die Carbonsäuregruppen des Polymeren durch 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-Carbodiimid-Hydrochlorid, das in einer Endkonzentration von 50 mM zugesetzt wird, bei Raumtemperatur unter Rühren 45 Minuten lang voraktiviert. Um eine Oxidation des in der Folge zugesetzten L-Cysteins zu verhindern, wird der pH-Wert der Lösung mit 5 N HCl auf pH-Wert 4 eingestellt und mit N<sub>2</sub> 15 Minuten lang begast. Nach der Zugabe von 0,5 g L-Cystein wird der pH-Wert der Lösung gegebenenfalls auf pH-Wert 4-5 mit HCl bzw. NaOH nachjustiert und der Reaktionsansatz 3 Stunden bei Raumtemperatur unter N<sub>2</sub>-Begasung gerührt. Das entstandene Polycarbophil-Cystein-Konjugat wird gegen eine wässrige 1 mM HCl und 2 µM EDTA Lösung, zwei Mal gegen das gleiche Dialysemedium je-

doch zusätzlich 1% NaCl enthaltend und abschließend erschöpfend gegen 0,5 mM HCl bei 10°C unter Lichtausschluss dialysiert. Im Anschluss daran wird der pH-Wert des Konjugates mit 1 N NaOH auf pH-Wert 5 eingestellt. Das isolierte Konjugat wird bei -30°C gefriergetrocknet. Die Aufbewahrung erfolgt bei 4°C.

Es wurden verschiedene Polycarbophil-(PCP) Cystein-Konjugate hergestellt, welche die folgenden Thiol-Gruppenkonzentrationen (in  $\mu\text{mol/g}$  Polymer) aufwiesen: PCP-Cyst 1:4:  $142,2 \pm 38,0 \mu\text{mol/g}$  Polymer; PCP-Cyst 1:2:  $12,4 \pm 2,3$ ; PCP-Cyst 2:1:  $5,3 \pm 2,4$ ; PCP-Cyst 4:1:  $3,2 \pm 2,0$ ; PCP-Cyst 8:1:  $2,9 \pm 1,4$ ; PCP-Cyst 16:1:  $0,6 \pm 0,7$ ; PCP-Cyst 32:1:  $0,3 \pm 0,5$ ; Kontrolle: (PCP+Cyst ohne Reaktion):  $0,00 \pm 0,00$  (dadurch zeigte sich die Effizienz der Reinigung).

Speziell die PCP-Cyst Konjugate 1:2 und 1:4 zeigten eine signifikant ( $>100\%$ ) höhere Wasseraufnahmekapazität im Vergleich mit dem nicht-modifizierten Polymer.

In Mucinbindungsstudien (Bindung von porcinem Mucin an die Polymere) konnte gezeigt werden, dass Mucine effektiv an die getesteten Polymer-Cystein-Konjugate gebunden wurden (im Gegensatz zu den nicht-modifizierten Polymeren).

Die Bindungsstärken (TWA) der erfindungsgemäßen Polymere an Mucine der intestinalen Mucosa wurden im Wesentlichen gemäß Ch'ng et al. (J.Pharm.Sci. 74 (1985) 399-405) durchgeführt, wie in Bernkop-Schnürch et al. (Pharm.Res. 16 (6) (1999) 876-881) beschrieben.

Das hier beschriebene Polymer(Polycarbophil)-Cystein-Konjugat zeigt bei Adhäsionstests sowie bei ex-vivo Studien an exzidierter Schweinedünndarm-Mucosa in künstlichem Darmsaft, bestehend aus 50 mM Tris-HCl Puffer pH-Wert 6,8, der 0,9% NaCl enthält, ein deutlich höheres Anhaftungsvermögen als auf dieselbe Weise vorbehandeltes Polycarbophil, an das jedoch kein Cystein kovalent gebunden wurde.

Es konnte gezeigt werden, dass mit den erfindungsgemäßen Polymeren die Adhäsionswirkung gegenüber nicht-modifiziertem Polymer (PCP) zumindest um 100% gesteigert werden konnte. So konnte beispielsweise mit dem Polymer-Cystein-Konjugat 16:1 eine TWA von  $191 \pm 47 \mu\text{J}$  und mit dem 2:1 Konjugat von  $280 \pm 67 \mu\text{J}$  erzielt werden, wohingegen das unmodifizierte Polymer eine TWA von  $104 \pm 21 \mu\text{J}$  aufwies. Es zeigte sich, dass die Zunahme der TWA bei pH-Wert 6,8 ein Optimum aufwies, jedoch sogar bei pH-Wert 3 po-

sitive Effekte der thiolierten Verbindung gegenüber dem Ausgangspolymer auftreten.

Beispiel 2: Untersuchungen zur Disintegration der erfindungsgemäßen Polymere

Erfindungsgemäß hergestelltes Carboxymethylzellulose-Cystein-Konjugat (CMC-Cystein-Konjugat) und PCP-Cystein-Konjugat wurden lyophilisiert und in eine Matrix-Tablettenform gebracht. Ebenso wurden Tabletten mit den entsprechenden nicht-modifizierten Polymeren hergestellt. Die Stabilität der Polymer-tabletten (30 mg) in 5 ml 50 mM Tris-HCl gepufferter physiologischer Kochsalzlösung (TBS), pH-Wert 6,8 bei 37°C wurde mit einem Disintegrationstestapparat gemäß der europäischen Pharmacopöe mit einer Oszillationsfrequenz von 0,5 pro sec. analysiert.

Es zeigte sich, dass die Tabletten aus thiolierten Polymeren eine wesentlich höhere Stabilität als die unmodifizierten Polymere aufwiesen. Matrix-Tabletten, die PCP-Cystein-Konjugate enthalten, waren sogar für mehrere Tage im Test stabil. Die Ergebnisse sind in Fig. 2 dargestellt, wobei auf der y-Achse die Disintegrationszeit in Stunden angegeben ist.

Diese hohe Stabilität der Tabletten der erfindungsgemäßen Polymere kann durch die Ausbildung von Disulfidbrücken in den Polymeren erklärt werden, womit indirekt auch eine verbesserte Anhaftung des Matrixsystems ermöglicht wird, da die Ablösung der Arzneiform von der Schleimhaut durch ein Abreißen der Bindung innerhalb der Arzneiform stark reduziert werden kann. Diese verbesserte Stabilität hat auch wesentliche praktische Bedeutung und bietet verschiedene Vorteile im Vergleich zu bekannten Polymer-Carrier-Systemen, vor allem was die Reduktion von präsystemischen Metabolismen bei Polypeptid-Wirkstoffen im Darm anbelangt.

Beispiel 3: Freisetzungsuntersuchungen

Erfindungsgemäß hergestellte Konjugate (CMC-Cystein-Konjugat und PCP-Cystein-Konjugat) wurden in demineralisiertem Wasser hydratisiert und in Aceton bzw. 1N NaOH gegeben, wodurch die Viskosität stark erhöht wurde. Nach Waschung mit Aceton bzw. Methanol wurde luftgetrocknet und pulverisiert.

Es wurden Tabletten gefertigt, die aus 1 mg Rifampicin als Modellwirkstoff und 29 mg des CMC-Cystein-Konjugats bzw. des PCP-Cystein-Konjugats sowie den korrespondierenden nicht-modifizierten Polymeren bestehen. Anschließend wurde die in vi-

tro-Freisetzungsrates dieses Wirkstoff-Abgabe-Systems analysiert, indem die Tabletten in 25 ml Behälter, enthaltend 10 ml Freisetzungsmedium (50 mM TBS pH-Wert 6,8), gegeben wurden. Die Behälter wurden verschlossen und auf einem oszillierenden Wasserbad bei  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  inkubiert. 600  $\mu\text{l}$  Aliquote wurden in einstündigen Intervallen entnommen und durch gleiche Volumina an Freisetzungsmedium ersetzt. Freigesetztes Rifampicin wurde photometrisch bei 470 nm mittels Eichgerade quantifiziert.

Die Ergebnisse sind in Fig. 3A (für CMC) und Fig. 3B (für PCP) wiedergegeben, wobei auf der x-Achse die Zeit in Stunden und auf der y-Achse die Prozent freigesetztes Rifampicin aufgetragen wurden.

Es zeigte sich, dass mit den erfindungsgemäßen Systemen eine wesentlich effizientere Freisetzung erfolgt, die vor allem in Anbetracht der Disintegrationsergebnisse das große Potential der erfindungsgemäßen Polymere demonstriert. Eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung für eine verlängerte Zeitdauer wird dabei in effizienter Weise erreicht.

Beispiel 4: Wirkung der erfindungsgemäßen Polymere als Permeationsverstärker

2 mg Fluoresceinisothiocyanat (FITC) wurden in 1 ml DMSO aufgelöst und in aliquoten Volumina von 25  $\mu\text{l}$  40 mg Bacitracin (gelöst in 20 ml 0,1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) zugegeben. Um die Kopplungsreaktion nach 8 Stunden bei  $4^\circ\text{C}$  zu stoppen wurde Ammoniumchlorid in einer Endkonzentration von 50 mM zugegeben. Das entstandene FITC-Konjugat wurde durch Gelfiltration über Sephadex G15 isoliert und lyophilisiert.

Permeationsuntersuchungen mit diesem modifizierten Peptid wurden bei  $37^\circ\text{C}$  unter Verwendung von Ussing-Kammern mit Dünn darmstücken von Meerschweinchen durchgeführt. Die Donor- und die Akzeptorkammer wurde jeweils mit 1 ml einer Lösung enthaltend 250 mM Natriumchlorid, 2,6 mM Magnesiumsulfat, 10,0 mM Calciumchlorid, 40,0 mM Glucose und 50 mM Natriumhydrogencarbonat (pH-Wert 7,2) gefüllt. Das Bacitracin-FITC-Konjugat wurde der Donorkammer in einer Endkonzentration von 0,1% (m/v) zugegeben. Aliquote Volumina von 200  $\mu\text{l}$  wurden aus der Akzeptorkammer zu bestimmten Zeitpunkten entnommen und durch dasselbe Medium ersetzt. Der Einfluss von PCP und thioliertem PCP (PCP-Cyst), welches erfindungsgemäß hergestellt worden ist, auf das Permeationsverhalten des modifizierten Peptides wurde durch Zugabe von

0,5% (m/v) PCP und 0,5% (m/v) PCP-Cyst untersucht. Die Menge an permeiertem Bacitracin-FITC-Konjugat wurde mit einem Fluorimeter bestimmt. Ebenso wurden die Änderungen in transepitelialen elektrischen Widerstand überwacht.

Es konnte gezeigt werden, dass Bacitracin mit einem Molekulargewicht von 1422 Da die Darm-Mucosa zu einem bestimmten Grad permeieren kann. Dabei konnte eine Degradation durch Verdauungsenzyme aufgrund seiner enzymhemmenden Wirkung ausgeschlossen werden. Die Zugabe von 0,5% PCP führte zu einem 1,2fachen Anstieg des Transports des Modellpeptids durch die Membran, wohingegen die Verwendung der erfindungsgemäß hergestellten Polymere eine signifikant erhöhte Steigerung (etwa das 1,5fache) in der Permeation ermöglichten. Als Gegenversuch konnte gezeigt werden, dass Cystein per se keinen Einfluss auf die Permeation hatte, wodurch der signifikante Effekt der erfindungsgemäßen Polymere belegt wird.

Die Ergebnisse dieses Experiments sind in Fig. 4 dargestellt, wobei auf der x-Achse die Zeit in Minuten und auf der y-Achse die Permeation in Prozent der gesamten Dosis angegeben werden (o: PCP :■PCP-Cyst ♦ Kontrolle).

#### Beispiel 5: In vitro-Mucuadhäsionsuntersuchungen

PCP (Molgewicht größer 700 kDa) wurde mit NaOH neutralisiert. Die Carbonsäuregruppen von hydriertem, neutralisiertem PCP und hydriertem CMC (Molgewicht rund 1000 kDa) wurden für 45 Minuten durch Zugabe von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-Carbodiimid-Hydrochlorid (EDAC; Sigma) in einer Endkonzentration von 50 mM aktiviert. L-Cysteinhydrochlorid wurde zugegeben und der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde auf 4-5 eingestellt. Das molare Verhältnis von EDAC zu L-Cystein war 50:3,2 und 50:1 für die Kopplungsreaktionen mit PCP bzw. CMC. Der pH-Wert der Kopplungsreaktion mit CMC wurde durch Zugabe von 1 N HCl konstant gehalten. Die Reaktionsmischungen wurden für 3 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Die erhaltenen Polymer-Cystein-Konjugate wurden durch Dialyse bei 10°C im Dunkeln gegen 1 mM HCl isoliert. Anschließend wurde der pH-Wert dieser Polymere mit 1 N NaOH auf pH 3, pH 5 bzw. pH 7 eingestellt und lyophilisiert. Die erhaltenen thiolierten Polymere wiesen 12,3 µmol (PCP-Konjugat) und 22,3 µmol (CMC-Konjugat) Thiol-Gruppen/g Polymer auf.

Die Mucuadhäsionsuntersuchungen wurden mit einer Apparatur gemäß US-Pharmacopöe (vgl. Fig. 5) durchgeführt: Dabei wurde eine frisch exzisierte intestinale Mucosa vom Schwein auf einem Stahlzylinder (Durchmesser 4,5 cm, Höhe 5,1 cm, Apparatus 4-Zylinder, USP XXII) aufgespannt. Dieser Zylinder wurde in den Dissolutionsapparat, enthaltend 100 mM TBS pH-Wert 6,8 bei 37°C, eingebracht und mit 250 Umdrehungen/Minute bewegt. Die Polymere wurden zu 30 mg-Tabletten von 5,0 mm Durchmesser gepresst, auf die Mucosa aufgebracht und über einen Zeitraum von 10 Stunden beobachtet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Polymer	pH 3	pH 5	pH 7
PCP Kontrolle	7,5±1,35 dis.	4,8±1,35 los.	4,6±1,39 dis.
PCP-Cys	7,55±1,15 dis.	>10	2,25±0,87 los.
CMC Kontrolle	2,0±0,35 los.	2,5±0,5 dis.	1,5±0,91 los.
CMC-Cys	3,9±1,02 los.	3,0±0,35 los.	1,7±0,57 los.

dis..Disintegration

los..Loslösung

Es zeigte sich, dass die erfindungsgemäßen Polymere deutlich verbesserte Eigenschaften gegenüber den nicht-thiolierten Ausgangspolymeren aufwiesen. Es zeigte sich, dass im erfindungsgemäßen System das Zusammenwirken der Eigenschaften: Haftungsfähigkeit an der Mucosa, Bindungsmechanismus der erfindungsgemäßen Polymere an die Mucosa, erhöhte Kohäsivität und Quellverhalten zu einem optimalen Adhäsionsprozess führen, wodurch eine überlegene Arzneimittelzuführung durch optimierte Anhaftung an die zu Mucus-Schichten ermöglicht wird.

#### Beispiel 6: Enzyminhibierungswirkungen

Die Inhibierungswirkung von PCP-Cystein-Konjugaten und nicht-modifizierten neutralisierten PCP wurden gegenüber Carboxypeptidase A und Carboxypeptidase B getestet. Hierbei wurde in für diese Enzyme beschriebenen Enzymaktivitätstests untersucht:

0,5 mg der Polymere bzw. von L-Cystein und 0,5 Einheiten Carboxypeptidase A aus Rinderpankreas wurden in 400 µl 25 mM Tris-HCl pH-Wert 6,8, enthaltend 2,9% NaCl, 30 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zentrifugation wurden 300 µl

Überstand in 300  $\mu$ l 2 mM Hippuryl-L-phenylalanin gegeben, wobei der Anstieg der Absorption bei 254 nm in 1 Minuten-Intervallen gemessen wurde.

Die Polymere (1 mg) und Carboxypeptidase B (0,62 Einheiten) aus Rinderpankreas wurden in einem Gesamtvolumen von 600  $\mu$ l 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach Zentrifugation wurden 400  $\mu$ l Überstand in 400  $\mu$ l 2 mM Hippuryl-L-arginin gegeben, wobei der Anstieg der Absorption bei 258 nm in 1 Minuten-Intervallen gemessen wurde.

Es zeigte sich, dass der bereits gegebene inhibitorische Effekt von PCP gegenüber Carboxypeptidase A und B signifikant durch die Immobilisierung von Cystein am Polymer erhöht werden konnte. Da die Bindungsaaffinität von PCP gegenüber Zink durch die Immobilisierung von Cystein auf dem Polymer um das 1,13fache gesteigert werden konnte ( $68,7 \pm 1,9\%$  Zink werden an PCP gebunden, wohingegen  $97,8 \pm 0,5$  an das PCP-Cystein gebunden werden), und diese Exopeptidasen nicht an die Polymere gebunden werden, ist klar, dass die Verstärkung im inhibierenden Effekt auf die höhere Zinkaffinität der erfindungsgemäßen Polymere zurückzuführen ist.

Beispiel 7: Cystein-Bindung an das erfindungsgemäße Polymer.

In Cystein-Bindungsstudien wurden 0,5% (m/v) des hergestellten PCP-Cystein-Konjugates und 0,1% (m/v) L-Cystein bei verschiedenen pH-Werten bei 37°C inkubiert. Die Ergebnisse sind in Fig. 6 dargestellt: Auf der x-Achse ist die Zeit in Stunden und auf der y-Achse das gebundene Cystein in % des theoretischen Maximums, das an das Polymer gebunden werden kann, aufgetragen.

Aus diesen Bindungsstudien geht klar hervor, dass die erfindungsgemäßen Polymere an Cystein-Teilstrukturen in biologischen Systemen kovalent anhaften können und somit auch für Anwendungen bei welchen eine verbesserte Haftung an nicht-mucosen Kontaktflächen, wie z.B. bei intradermalen, intraartikulären und intraokulären Anwendungen, geeignet sind.

## Patentansprüche:

- 1.: Mucoadhäsives Polymer, dadurch gekennzeichnet, dass es aus nicht mehr als 10 verschiedenen Monomeren aufgebaut ist und mindestens eine nicht endständige Thiol-Gruppe aufweist.
- 2.: Polymer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens 0,05  $\mu\text{mol}$ , insbesondere mindestens 0,1  $\mu\text{mol}$  kovalent gebundene Thiol-Gruppen pro g Polymer enthält.
- 3.: Polymer nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer ausgewählt ist aus thioliertem Copolymer aus Acrylsäure und Divinylglykol, thioliertem Chitosan, thiolierter Natrium-Carboxymethylzellulose, thioliertem Natrium-Alginat, thiolierter Natrium-Hydroxypropylzellulose, thiolierter Hyaluronsäure und thioliertem Pektin oder Derivaten dieser thiolierten Polymere.
- 4.: Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Thiol-Gruppen Cystein-Gruppen sind, die vorzugsweise über eine Amidbindung an das Polymer gebunden sind.
- 5.: Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens ein Monomer enthält, das im Polymer freie Thiol-Gruppen aufweist.
- 6.: Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Gesamt-Adhäsions-Arbeit (TWA) von mehr als 120  $\mu\text{J}$ , insbesondere von mehr als 150  $\mu\text{J}$ , an Darm-Mucosa bei pH-Wert 7 aufweist.
- 7.: Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass es eine gegenüber dem nicht-thiolierten Polymer eine um zumindest 30% erhöhte TWA, gemessen am pH-Optimum der TWA des thiolierten Polymers, aufweist, vorzugsweise eine TWA, die um 50% oder mehr, insbesondere um 100% oder mehr, erhöht ist.

8.: Arzneimittel, umfassend ein Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und zumindest einen Wirkstoff, der über Schleimhäute aufgenommen wird.

9.: Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff nicht-kovalent an das Polymer gebunden ist.

10.: Arzneimittel nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass es als Tablette, Zäpfchen, Pellet, Augen-, Nasen-, Ohrentropfen oder -gele, als Darreichungsform zur Inhalation oder in Form von Mikro(Nano)-partikel vorliegt.

11.: Arzneimittel nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass es Wirkstoffe umfasst, die von Thiol-Gruppen verstärkt werden, vorzugsweise Thiol-abhängige Enzyme, insbesondere Papain und Subtilisin.

12.: Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels.

13.: Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines mucoadhäsiven Arzneimittels.

14.: Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines peroral verabreichbaren Arzneimittels.

15.: Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass ein Arzneimittel hergestellt wird, dessen Wirkstoff verzögert abgegeben wird.

16.: Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Mittels zur Verstärkung der Permeation von Wirkstoffen, insbesondere von (Poly-)Peptid-Wirkstoffen, durch Mucosa, insbesondere durch die Darm-Mucosa.

17.: Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Mittels zur intradermalen, intraokulären oder intraartikulären Anwendung.

18.: Verwendung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Mittels zur Inhibierung von Enzymen, insbesondere von Enzymen, die Zink-Ionen abhängig sind.

19.: Verfahren zur Herstellung eines Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass Basispolymere, die aus nicht mehr als 10 verschiedenen Monomeren aufgebaut sind, wobei zumindest eines der nicht endständigen Monomere eine im Polymer freie endständige funktionelle Gruppe I aufweist, mit Thiol-hältigen Verbindungen, die zumindest eine weitere funktionelle Gruppe II aufweist, umgesetzt werden, wobei die funktionellen Gruppen I und II bei dieser Umsetzung, gegebenenfalls unter Verwendung von Kopplungsreagenzien, eine kovalente Bindung miteinander eingehen.

20.: Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die funktionelle Gruppe I eine Carboxylgruppe und die funktionelle Gruppe II eine Aminogruppe, vorzugsweise eine primäre Aminogruppe, ist und bei der Umsetzung Kopplungsreagenzien, insbesondere Carbodiimide, verwendet werden, wobei eine Amidbindung eingegangen wird.

21.: Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass als Thiol-hältige Verbindung eine Mercaptoverbindung mit primärer Aminogruppe eingesetzt wird, vorzugsweise Cystein oder ein Cysteinderivat.

22.: Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei einem pH-Wert zwischen 4 und 8, insbesondere bei 5,5 bis 6,5 durchgeführt wird.

23.: Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass das hergestellte Polymer auf einen pH-Wert zwischen 5 und 9, insbesondere von 6,5 bis 8,5, eingestellt wird.

24.: Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass ein Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 7 mit einem Wirkstoff vereinigt wird.

25.: Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Vereinigung der Wirkstoff vom Polymer nicht kovalent gebunden wird.

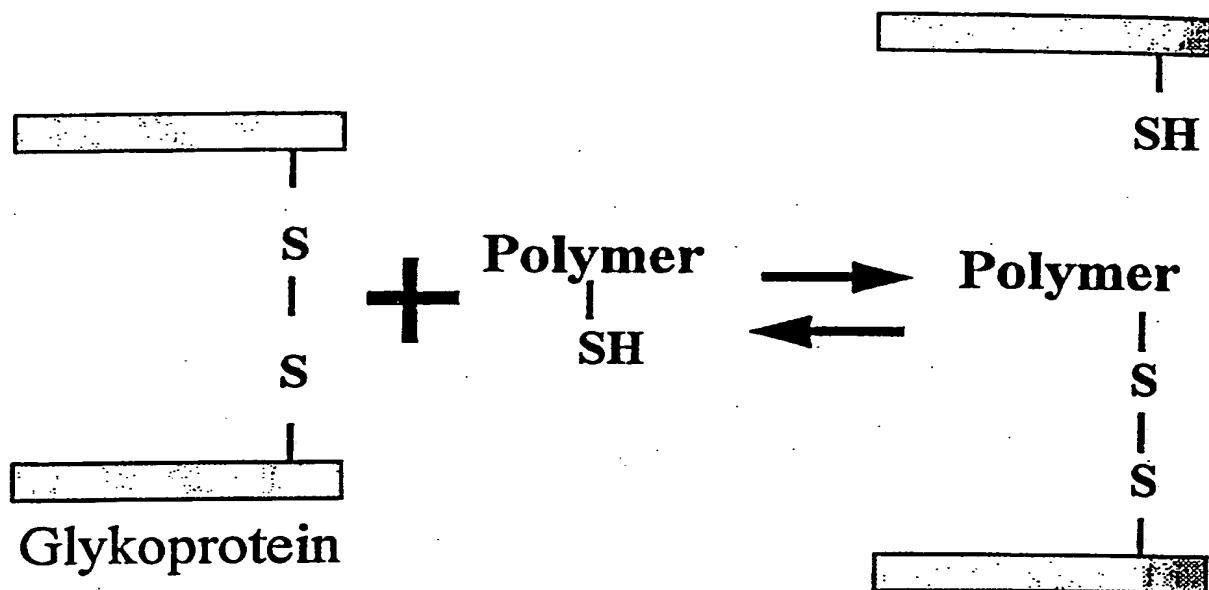
26.: Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer und der Wirkstoff co-lyophilisiert werden.

27.: Verfahren zur Verbesserung der Mucoadhäsion von Polymeren, dadurch gekennzeichnet, dass seitenständige Thiol-Gruppen in diese Polymere eingebracht werden, wodurch es zur Ausbildung von Disulfidbrücken zwischen dem Polymer und der Mucus-Schicht kommt.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

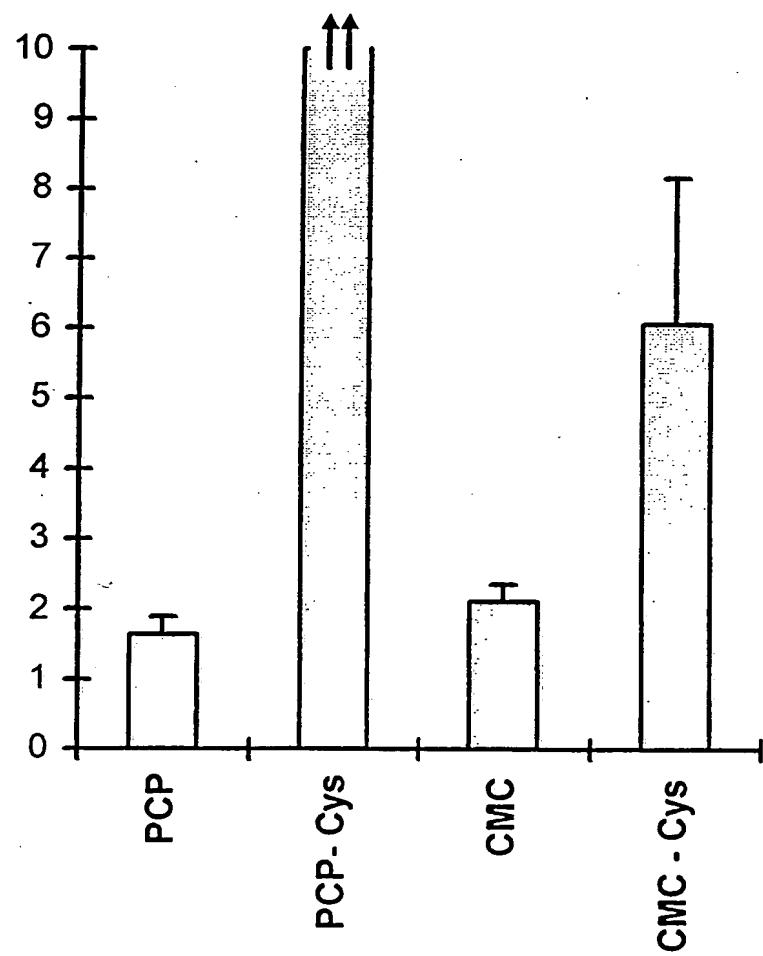
1/7

FIG. 1



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

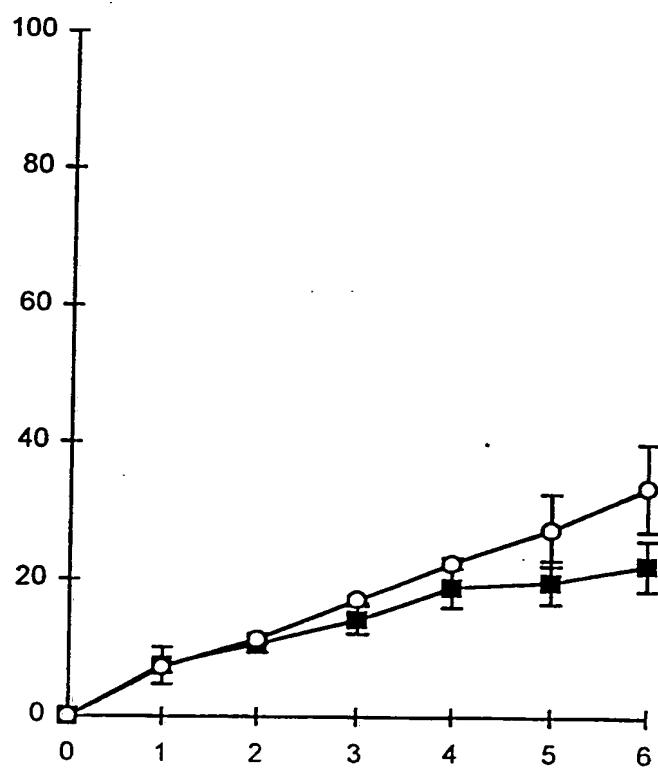
FIG. 2



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

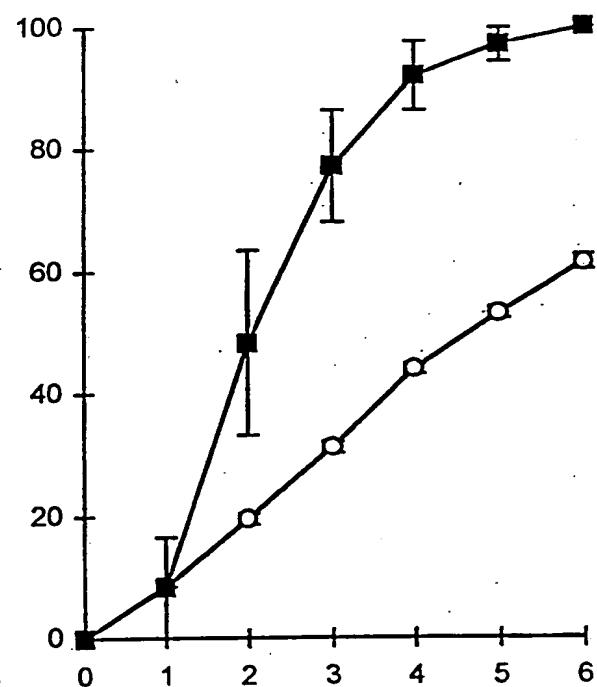
3/7

FIG. 3A



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

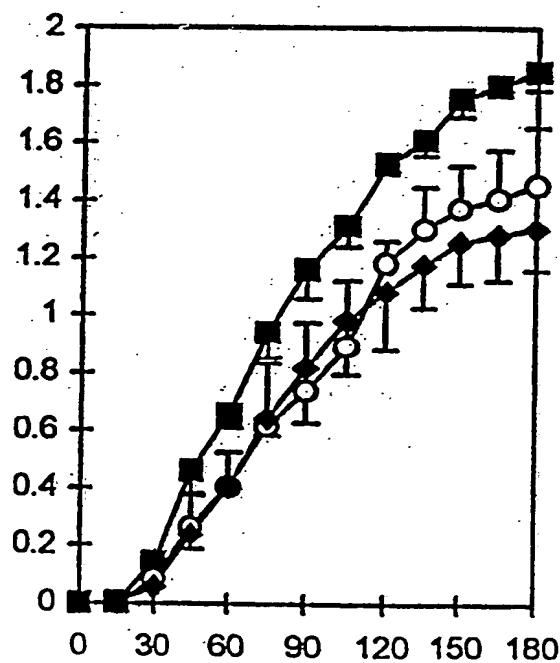
FIG. 3B



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

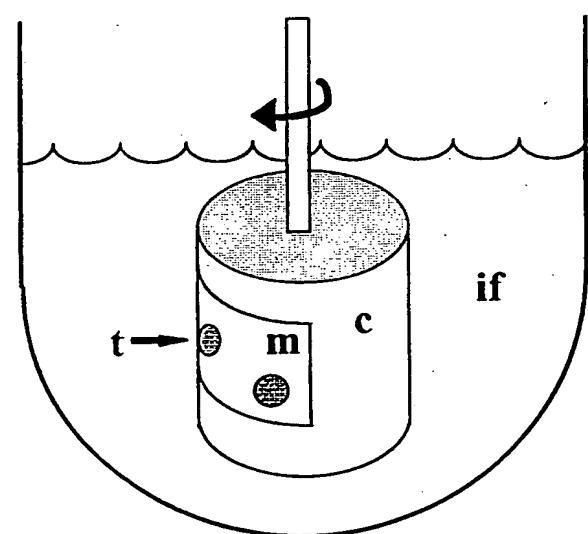
5/7

FIG. 4



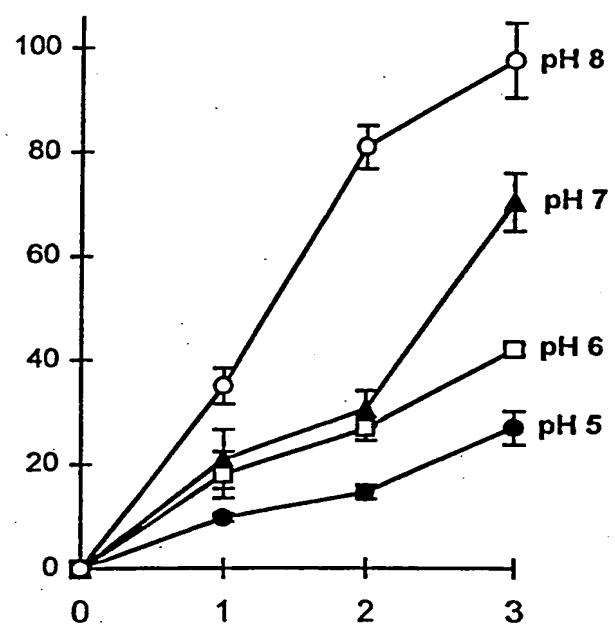
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

FIG. 5



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

FIG. 6



THIS PAGE BLANK (USPTO)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No  
PCT/AT 99/00265

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K47/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>EP 0 556 110 A (EXSYMBOL SA) 18 August 1993 (1993-08-18)</p> <p>page 2, line 1-14 page 5, line 33,34 page 6, line 5-12 page 6, line 40-46 page 7, line 58 -page 8, line 7; examples 8-10,12,15</p> <p>---</p> <p>EP 0 635 276 A (IMEDEX) 25 January 1995 (1995-01-25)</p> <p>page 3, line 2-42 page 4, line 14-49</p> <p>---</p> <p>---</p>	1,2,4,5, 10,12, 19-23,27
X		1,2,4,5, 8-10,12, 13,17,24

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 February 2000

Date of mailing of the international search report

11/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Engl, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No  
PCT/AT 99/00265

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 665 383 A (SOON-SHIONG PATRICK ET AL) 9 September 1997 (1997-09-09) column 8, line 42-50 ---	1-26
A	LUESSEN H L ET AL: "MUCOADHESIVE POLYMERS IN PERORAL PEPTIDE DRUG DELIVERY. IV. POLYCARBOPHIL AND CHITOSAN ARE POTENT ENHancers OF PEPTIDE TRANSPORT ACROSS INTESTINAL MUCOSAE IN VITRO.RS OF PEPTIDE" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, vol. 45, no. 1, 3 March 1997 (1997-03-03), pages 15-23, XP000640521 ISSN: 0168-3659 the whole document ---	1-26
A	TOBYN M J ET AL: "FACTORS AFFECTING IN VITRO GASTRIC MUCOADHESION II. PHYSICAL PROPERTIES OF POLYMERS" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, vol. 42, no. 1, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 56-61, XP000555023 ISSN: 0939-6411 cited in the application the whole document -----	1-26

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 99/00265

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 0556110	A 18-08-1993	FR 2687071	A	13-08-1993	
		DE 69310229	D	05-06-1997	
		DE 69310229	T	11-09-1997	
		ES 2103441	T	16-09-1997	
		GR 3024283	T	31-10-1997	
		JP 6001724	A	11-01-1994	
EP 0635276	A 25-01-1995	FR 2707878	A	27-01-1995	
		AU 6757994	A	02-02-1995	
		BR 9402861	A	04-04-1995	
		CA 2128463	A	22-01-1995	
		JP 7163650	A	27-06-1995	
		US 5496872	A	05-03-1996	
US 5665383	A 09-09-1997	US 5498421	A	12-03-1996	
		US 5439686	A	08-08-1995	
		US 5362478	A	08-11-1994	
		US 5635207	A	03-06-1997	
		US 5650156	A	22-07-1997	
		US 5639473	A	17-06-1997	
		US 5665382	A	09-09-1997	
		AU 673057	B	24-10-1996	
		AU 6249094	A	14-09-1994	
		BR 9405798	A	12-12-1995	
		CA 2155947	A	01-09-1994	
		CN 1118136	A	06-03-1996	
		EP 0693924	A	31-01-1996	
		JP 8507075	T	30-07-1996	
		NO 953278	A	13-10-1995	
		NZ 262679	A	22-08-1997	
		WO 9418954	A	01-09-1996	
		US 5560933	A	01-10-1996	
		US 5916596	A	29-06-1999	
		US 5997904	A	07-12-1999	
		US 5508021	A	16-04-1996	
		US 5505932	A	09-04-1996	
		US 5512268	A	30-04-1996	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00265

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K47/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 556 110 A (EXSYMBOL SA) 18. August 1993 (1993-08-18)  Seite 2, Zeile 1-14 Seite 5, Zeile 33,34 Seite 6, Zeile 5-12 Seite 6, Zeile 40-46 Seite 7, Zeile 58 -Seite 8, Zeile 7; Beispiele 8-10,12,15 ---	1,2,4,5, 10,12, 19-23,27
X	EP 0 635 276 A (IMEDEX) 25. Januar 1995 (1995-01-25)  Seite 3, Zeile 2-42 Seite 4, Zeile 14-49 --- -/-	1,2,4,5, 8-10,12, 13,17,24

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

4. Februar 2000

11/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Engl, B

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/AT 99/00265

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 665 383 A (SOON-SHIONG PATRICK ET AL) 9. September 1997 (1997-09-09) Spalte 8, Zeile 42-50 ---	1-26
A	LUESSEN H L ET AL: "MUCOADHESIVE POLYMERS IN PERORAL PEPTIDE DRUG DELIVERY. IV. POLYCARBOPHIL AND CHITOSAN ARE POTENT ENHancers OF PEPTIDE TRANSPORT ACROSS INTESTINAL MUCOSAE IN VITRO.RS OF PEPTIDE" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, Bd. 45, Nr. 1, 3. März 1997 (1997-03-03), Seiten 15-23, XP000640521 ISSN: 0168-3659 das ganze Dokument ---	1-26
A	TOBYN M J ET AL: "FACTORS AFFECTING IN VITRO GASTRIC MUCOADHESION II. PHYSICAL PROPERTIES OF POLYMERS" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, Bd. 42, Nr. 1, 1. Januar 1996 (1996-01-01), Seiten 56-61, XP000555023 ISSN: 0939-6411 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-26

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/AT 99/00265

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0556110 A	18-08-1993	FR 2687071 A DE 69310229 D DE 69310229 T ES 2103441 T GR 3024283 T JP 6001724 A	13-08-1993 05-06-1997 11-09-1997 16-09-1997 31-10-1997 11-01-1994
EP 0635276 A	25-01-1995	FR 2707878 A AU 6757994 A BR 9402861 A CA 2128463 A JP 7163650 A US 5496872 A	27-01-1995 02-02-1995 04-04-1995 22-01-1995 27-06-1995 05-03-1996
US 5665383 A	09-09-1997	US 5498421 A US 5439686 A US 5362478 A US 5635207 A US 5650156 A US 5639473 A US 5665382 A AU 673057 B AU 6249094 A BR 9405798 A CA 2155947 A CN 1118136 A EP 0693924 A JP 8507075 T NO 953278 A NZ 262679 A WO 9418954 A US 5560933 A US 5916596 A US 5997904 A US 5508021 A US 5505932 A US 5512268 A	12-03-1996 08-08-1995 08-11-1994 03-06-1997 22-07-1997 17-06-1997 09-09-1997 24-10-1996 14-09-1994 12-12-1995 01-09-1994 06-03-1996 31-01-1996 30-07-1996 13-10-1995 22-08-1997 01-09-1996 01-10-1996 29-06-1999 07-12-1999 16-04-1996 09-04-1996 30-04-1996

THIS PAGE  
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**